

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2007 年 5 月 10 日 (10.05.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/052615 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 401/04 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/321678

(22) 国際出願日: 2006 年 10 月 30 日 (30.10.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2005-317680
2005 年 10 月 31 日 (31.10.2005) JP
60/731,267 2005 年 10 月 31 日 (31.10.2005) US
特願 2005-374395
2005 年 12 月 27 日 (27.12.2005) JP
60/753,391 2005 年 12 月 27 日 (27.12.2005) US

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザ
イ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式
会社 (Eisai R & D Management Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒
1128088 東京都文京区小石川四丁目 6 番 1 0 号 Tokyo
(JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 田中 圭悟
(TANAKA, Keigo) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば
市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社 筑波研
究所内 Ibaraki (JP). 井上 諭 (INOUE, Satoshi) [JP/JP];
〒3002635 茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番地 3
エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 村井
則夫 (MURAI, Norio) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つく
ば市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社 筑
波研究所内 Ibaraki (JP). 松倉 正幸 (MATSUKURA,
Masayuki) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光

台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社 筑波研究所
内 Ibaraki (JP). 中本 和孝 (NAKAMOTO, Kazutaka)
[JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番
地 3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 白
鳥 修司 (SHIROTORI, Shuji) [JP/JP]; 〒3002635 茨城
県つくば市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会
社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 阿部 信也 (ABE, Shinya)
[JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番
地 3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 稲葉 良幸, 外 (INABA, Yoshiyuki et al.); 〒
1066123 東京都港区六本木 6-1-0 六本木ヒル
ズ森タワー 23 階 TMI 総合法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護
が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

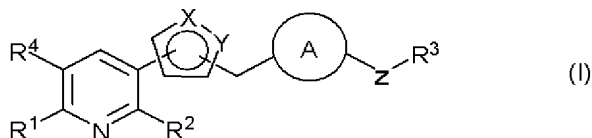
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PYRIDINE DERIVATIVE SUBSTITUTED BY HETEROCYCLE AND FUNGICIDE CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: ヘテロ環置換ピリジン誘導体およびそれらを含む抗真菌剤



alkyl, amino, or di(C₁₋₆ alkyl)amino; one of X and Y means nitrogen and the other means nitrogen or oxygen; ring A means a 5- or 6-membered heteroaryl ring or benzene ring each optionally having one or two halogen atoms or C₁₋₆ alkyl groups; Z means a single bond, methylene, ethylene, oxygen, sulfur, -CH₂O-, -OCH₂-, -NH-, -CH₂NH-, -NHCH₂-, -CH₂S-, or -SCH₂-; R³ means hydrogen, halogeno, or C₁₋₆ alkyl, C₃₋₈ cycloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, 5- or 6-membered heteroaryl, or 5- or 6-membered nonaromatic heterocyclic group each optionally having one or two substituents selected from the substituent group (α); and R⁴ means hydrogen or halogeno].

(57) Abstract: A fungicide which has excellent antifungal activity and is excellent in properties, safety, and metabolic stability. Also provided is a compound represented by the following formula (I) or a salt thereof: [Chemical formula 1] (I) [wherein R¹ means hydrogen, halogeno, amino, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, or (C₁₋₆ alkoxy)C₁₋₆ alkyl; R² means hydrogen, C₁₋₆

[続葉有]

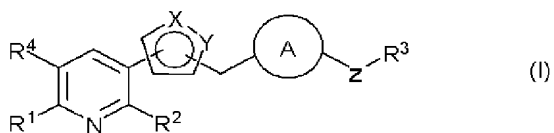
WO 2007/052615 A1



(57) 要約:

本発明は、優れた抗真菌作用を有し、物性、安全性および代謝的安定性の面でも優れた抗真菌剤を提供する。本発明によれば、下式(I)で表される化合物またはその塩;

【化1】



[式中、

R^1 が、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、または C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基を意味し; R^2 が、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、アミノ基、またはジ C_{1-6} アルキルアミノ基を意味し; X および Y の一方が、窒素原子を、他方が、窒素原子または酸素原子を意味し;環Aが、ハロゲン原子もしくは C_{1-6} アルキル基を1個もしくは2個有していてもよい、5もしくは6員のヘテロアリール環またはベンゼン環を意味し; Z が、単結合、メチレン基、エチレン基、酸素原子、硫黄原子、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHC_2H_5-$ 、 $-CH_2S-$ 、または $-SCH_2-$ を意味し; R^3 が、水素原子、ハロゲン原子、または、それぞれ置換基群 α から選ばれる置換基を1個もしくは2個有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_3-8 シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5もしくは6員ヘテロアリール基、または5もしくは6員の非芳香族系ヘテロ環式基を意味し; R^4 が、水素原子またはハロゲン原子を意味する。]を開示する。

明 細 書

ヘテロ環置換ピリジン誘導体およびそれらを含む抗真菌剤
技術分野

[0001] 本発明は新規なヘテロ環置換ピリジン誘導体およびそれらを含む抗真菌剤に関する。

背景技術

[0002] 近年、高度な化学療法等による免疫機能の低下した患者や高齢者が増加しているため、日和見感染の対策は益々重要性を増してきている。異なる弱毒菌による日和見感染が次々と起こっている事実が示すように、患者の抵抗力が低下するような基礎疾患がある限り感染症の問題は後を絶たない。従って、近い将来確実に訪れる高齢化社会においては、耐性菌の問題を含めた新たな感染症対策が重要な課題の一つとなることが見込まれている。

[0003] 抗真菌剤の分野では、従来、例えば深在性の真菌症の治療にはポリエン系のアムホテリシンBやアゾール系のフルコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール等が開発されてきた。すでに上市されている既存薬には類似したメカニズムの薬剤が多く、現在ではアゾール耐性菌等の出現が問題となっている。

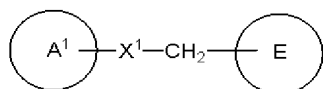
[0004] 近年、新規メカニズムの1, 3- β -グルカン合成酵素阻害剤として天然物由来の環状ヘキサペプチド型のカスポファンジンやミカファンジン等が開発されてきているが、これらの薬剤には注射剤しかないことから、抗真菌剤としてはまだ充分ではない。

[0005] このように既存の抗真菌剤では充分とはいえない状況にあり、新規なメカニズムに基づく安全性の高い薬剤の開発が切望されている。

かかる新規なメカニズムに基づく抗真菌剤に関する関連技術として、特許文献1および2がある。特許文献1および2には、GPI (glycosylphosphatidyl-inositol) アンカー蛋白質の細胞壁への輸送過程を阻害することで細胞壁表層蛋白質の発現を阻害し、細胞壁assemblyを阻害するとともに真菌が細胞へ付着するのを阻害して、病原体が病原性を発揮できないようにすることにより、感染症の発症、進展、持続に対して効果を示すピリジン誘導体が記載されている。

[0006] しかしながら、特許文献1に開示されている化合物群は2-ベンジルピリジンを経通構造として有しており、本発明に係る化合物とは構造上明らかに異なっている。さらに、特許文献1に開示されている化合物群はin vitroにおいて活性を示すものの、体内で容易に代謝を受ける等の問題点を抱えている。また、特許文献2に開示されている化合物群は優れた抗真菌活性を示すが、下式

[0007] [化1]



A¹ = optionally substituted 3-pyridyl or quinolyl, etc.

X¹ = -C(=O)-NH-, -NH-C(=O)-, etc.

E = furyl, thienyl, pyrrolyl, phenyl, pyridyl, tetrazolyl, thiazolyl, or pyrazolyl

に表される構造を有しており、ピリジン環骨格を有するものに限っても、該化合物群は、ピリジン環の3位で、アミドメチレン基をリンカーとして単環と結合していることを共通構造としている点で、本発明に係る化合物とは構造上明らかに異なっている。

[0008] また、本発明に係る化合物に構造上近似する関連技術として、特許文献3ないし5がある。特許文献3および4には、グリシントランスポーター阻害剤または5-HT受容体のリガンドとして使用されるピラゾール環で置換されたピリジン誘導体が記載されており、特許文献5には、AGE破壊および阻害剤として使用される5員ヘテロ環で置換されたピリジン誘導体が記載されている。

[0009] しかしながら、特許文献3ないし5には、本発明に係る化合物は記載されておらず、また、特許文献3ないし5に開示された化合物の、ヒト真菌症において一般的な菌種であるカンジダ、アスペルギルス、クリプトコッカス等に対する抗真菌作用は一切開示されていない。

[0010] 特許文献1: 国際公開第02/04626号パンフレット
 特許文献2: 国際公開第05/033079号パンフレット
 特許文献3: 国際公開第03/031435号パンフレット
 特許文献4: 国際公開第04/089931号パンフレット
 特許文献5: 国際公開第02/085897号パンフレット
 発明の開示

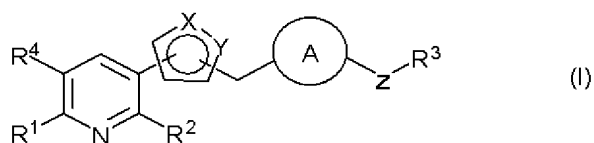
発明が解決しようとする課題

[0011] 本発明の目的は、従来の抗真菌剤にはない優れた抗真菌作用を有し、物性、安全性および代謝的安定性の面でも優れた抗真菌剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0012] 本発明者らは、上記事情に鑑み鋭意研究を重ねた結果、下記式

[0013] [化2]

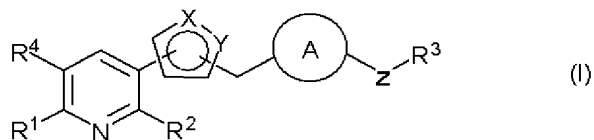


[0014] で表される、5員ヘテロアリアル環をリンカーとしてピリジン環および5もしくは6員のヘテロアリアル環またはベンゼン環が結合していることを化学構造上の特徴とする新規なピリジン誘導体(以下、本発明化合物という。)を合成することに成功し、これらの化合物が優れた抗真菌作用を有することを見出し、本発明を完成した。

[0015] すなわち、本発明は

[1]: 下式 (I) で表される化合物またはその塩;

[0016] [化3]



[0017] 式中、

R^1 が、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、 $R^{11}-NH-$ (R^{11} が、 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、または C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基を意味する。)、 $R^{12}-(CO)-NH-$ (R^{12} が、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基)、 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、シアノ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、または C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基を意味し;

R^2 が、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、アミノ基、またはジ C_{1-6} アルキルアミノ基を意味し;

XおよびYの一方が、窒素原子を、他方が、窒素原子または酸素原子を意味し；
 環Aが、ハロゲン原子もしくは C_{1-6} アルキル基を1個もしくは2個有していてもよい、5
 もしくは6員のヘテロアリール環またはベンゼン環を意味し；

Zが、単結合、メチレン基、エチレン基、酸素原子、硫黄原子、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、または $-SCH_2-$ を意味し；

R^3 が、水素原子、ハロゲン原子、または、それぞれ置換基群 α から選ばれる置換基を1個もしくは2個有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5もしくは6員ヘテロアリール基、または5もしくは6員の非芳香族系ヘテロ環式基を意味し；

R^4 が、水素原子またはハロゲン原子を意味する。

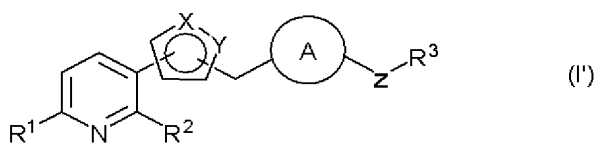
ただし、Zが単結合である場合または R^3 が水素原子である場合に、 R^1 、 R^2 、および R^4 は同時に水素原子とならない。

[置換基群 α]

ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、および C_{2-6} アルキニル基

[0018] [2]: 下式(I')で表される化合物またはその塩；

[0019] [化4]



[0020] 式中、

R^1 が、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、または C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基を意味し；

R^2 が、水素原子またはアミノ基を意味し、；

XおよびYの一方が、窒素原子を、他方は、窒素原子または酸素原子を意味し；

環Aが、5もしくは6員のヘテロアリール環またはベンゼン環を意味し；

Zが、メチレン基、酸素原子、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、

または $-\text{CH}_2\text{NH}-$ を意味し;

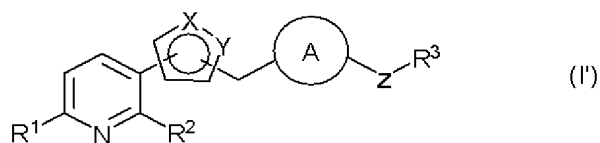
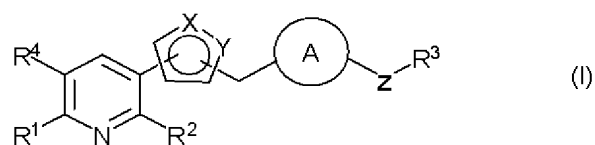
R^3 が、それぞれ置換基群 α から選ばれる置換基を1個または2個有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、または5もしくは6員ヘテロアリール基を意味する。

[置換基群 α]

ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、および C_{2-6} アルキニル基;

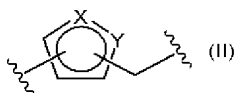
[0021] [3]: 下式(I)または下式(I')

[0022] [化5]



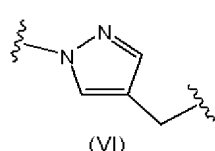
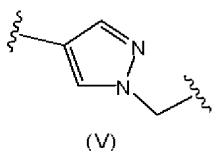
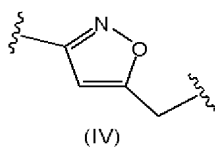
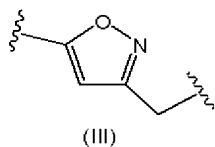
で表される化合物の下式(II)

[0023] [化6]



で表される部分構造が、下記の群から選ばれる部分構造である請求項[1]または[2]に記載の化合物またはその塩;

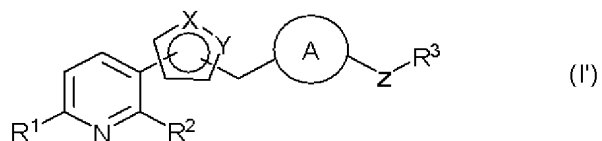
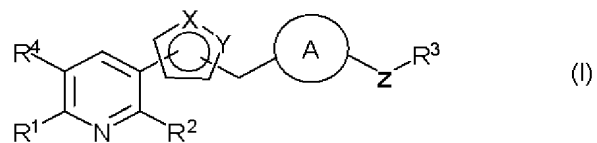
[0024] [化7]



[0025] [4]:XおよびYの一方が窒素原子で、他方が酸素原子である請求項[1]または[2]に記載の化合物またはその塩;

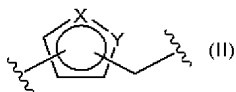
[0026] [5]:下式(I)または下式(I')

[0027] [化8]



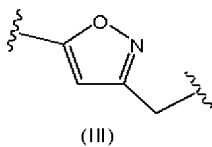
で表される化合物の下式(II)

[0028] [化9]



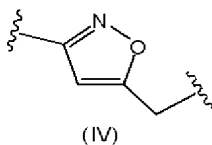
で表される部分構造が、下式(III)

[0029] [化10]



で表される部分構造、または下式(IV)

[0030] [化11]

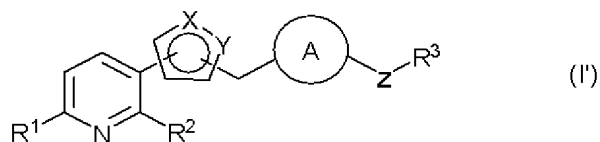
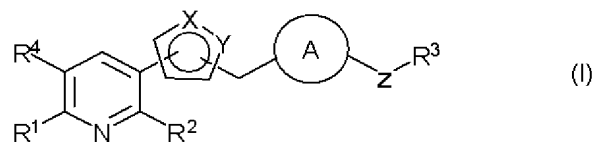


で表される部分構造である請求項[4]に記載の化合物またはその塩;

[0031] [6]:XおよびYがともに窒素原子である請求項[1]または[2]に記載の化合物またはその塩;

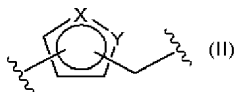
[0032] [7]:下式(I)または下式(I')

[0033] [化12]



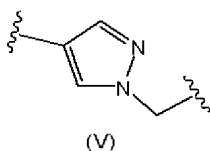
で表される化合物の下式(II)

[0034] [化13]



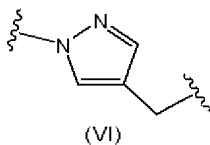
で表される部分構造が、下式(V)

[0035] [化14]



で表される部分構造または下式(VI)

[0036] [化15]



で表される部分構造である請求項[6]に記載の化合物またはその塩；

[0037] [8]:R²がアミノ基である請求項[1]ないし[7]のいずれか1項に記載の化合物またはその塩；

[0038] [9]:R¹が、水素原子、アミノ基、またはC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基である請求項[8]に記載の化合物またはその塩；

[0039] [10]:R¹がアミノ基であって、R²が水素原子である請求項[1]ないし[7]のいずれか1項に記載の化合物またはその塩；

- [0040] [11]:環Aが、ピリジン環、ベンゼン環、フラン環、チオフェン環、またはピロール環である請求項[1]ないし[10]のいずれか1項に記載の化合物またはその塩；
- [0041] [12]:環Aが、ピリジン環またはベンゼン環である請求項11に記載の化合物またはその塩；
- [0042] [13]:Zが、酸素原子、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、または $-\text{OCH}_2-$ である請求項[1]ないし[12]のいずれか1項に記載の化合物またはその塩；
- [0043] [14]:請求項[1]ないし[13]のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を含有する医薬組成物；
- [0044] [15]:請求項[1]ないし[13]のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を含有する医薬；
- [0045] [16]:請求項[1]ないし[13]のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を有効成分とする抗真菌剤；
- [0046] [17]:請求項[1]ないし[13]のいずれか1項に記載の化合物またはその塩の薬理的有効量を投与して、真菌感染症を予防および／または治療する方法；
- [0047] [18]:抗真菌剤の製造のための請求項[1]ないし[13]のいずれか1項に記載の化合物またはその塩の使用；
を提供するものである。

発明の効果

- [0048] 本発明化合物(I)またはその塩は、1)真菌のGPI生合成阻害に基づいて細胞壁表層蛋白質の発現を阻害し、細胞壁assemblyを阻害するとともに真菌が細胞へ付着するのを阻害して、病原体が病原性を発揮できないようにすることにより、感染症の発症、進展、持続に対して効果を示し、さらに、2)物性、安全性および代謝的安定性の面でも優れており、真菌感染症の予防または治療剤として極めて有用である。

発明を実施するための最良の形態

- [0049] 以下に、本明細書において記載する記号、用語等の定義、本発明の実施の形態等を示して、本発明を詳細に説明する。

本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生じ得るすべての幾何異性体、不斉炭素に基づく

光学異性体、立体異性体、回転異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。したがって、本発明の化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがありうるが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの単一の結晶形であっても二以上の結晶形からなる混合物であってもよい。そして、本発明化合物には無水物と水和物等の溶媒和物とが包含される。

[0050] 本明細書において使用する「C₁₋₆ アルキル基」とは、炭素数1～6個の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基である、炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体的には例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、sec-ペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等である。

[0051] 本明細書において使用する「C₂₋₆ アルケニル基」とは、二重結合を1～2個含んでもよい炭素数2～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体的には例えば、エテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、ペンテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、ヘキセニル基、ヘキサンジエニル基等が挙げられ、好ましくはエテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-2-ブテニル

基等である。

[0052] 本明細書において使用する「C₂₋₆ アルキニル基」とは、三重結合を1～2個含んでもよい炭素数2～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体的には例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基、ヘキサンジイニル基等が挙げられ、好ましくはエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基等である。

[0053] 本明細書において使用する「C₃₋₈ シクロアルキル基」とは、炭素数3～8個の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられ、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等である。

[0054] 本明細書において使用する「C₁₋₆ アルコキシ基」とは、前記定義「C₁₋₆ アルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、sec-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、n-ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブトキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 2, 2-トリメチルプロポキシ基、1-エチルー1-メチルプロポキシ基、1-エチルー2-メチルプロポキシ基等が挙げられ、好ましくはメキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基等である。

[0055] 本明細書において使用する「ヒドロキシC₁₋₆ アルキル基」とは、前記定義「C₁₋₆ アルキル基」中の任意の水素原子を、水酸基で置換した基を意味し、具体的には、ヒドロ

キシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシ-n-プロピル基、2-ヒドロキシ-n-プロピル基、3-ヒドロキシ-n-プロピル基、1-ヒドロキシ-イソプロピル基、2-ヒドロキシ-イソプロピル基、3-ヒドロキシ-イソプロピル基、1-ヒドロキシ-tert-ブチル基等が挙げられ、好ましくは、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基等である。

[0056] 本明細書において使用する「C₁₋₆ アルコキシカルボニル基」とは、前記定義「C₁₋₆ アルコキシ基」の末端にカルボニル基が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基等が挙げられる。

[0057] 本明細書において使用する「C₁₋₆ アルコキシカルボニルC₁₋₆ アルキル基」とは、前記定義「C₁₋₆ アルコキシカルボニル基」の末端に、前記定義「C₁₋₆ アルキル基」が結合した基であることを意味し、具体的には例えば、メキシカルボニルメチル基、メキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルエチル基等が挙げられる。

[0058] 本明細書において使用する「C₆₋₁₀ アリール基」とは、炭素数6~10の芳香族の炭化水素環式基をいい、具体的には例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インデニル基、アズレニル基、ヘプタレニル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等である。

[0059] 本明細書中において使用する「C₁₋₆ アルコキシC₁₋₆ アルキル基」とは、前記定義「C₁₋₆ アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「C₁₋₆ アルコキシ基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、メキシメチル基、エトキシメチル基、n-プロポキシメチル、メキシエチル基、エトキシエチル基等が挙げられる。

[0060] 本明細書において使用する「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

[0061] 本明細書において使用する「ヘテロ原子」とは、窒素原子、硫黄原子または酸素原子を意味する。

[0062] 本明細書において使用する「5もしくは6員のヘテロアリール環」とは、環を構成する原子の数が5もしくは6であり、環を構成する原子中に1から複数個のヘテロ原子を含む

有する芳香族の環を意味する。具体的には例えば、フラン環、チオフェン環、ピロール環、ピリジン環、ピラジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、トリアゾール環(1, 2, 3-トリアゾール環、1, 2, 4-トリアゾール環等)、テトラゾール環(例えば1H-テトラゾール環、2H-テトラゾール環等)、チアゾール環、ピラゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、イソチアゾール環、オキサジアゾール環、チアジアゾール環等が挙げられる。

[0063] 本明細書において使用する「5もしくは6員ヘテロアリール基」とは、環を構成する原子の数が5もしくは6であり、環を構成する原子中に1から複数個のヘテロ原子を含有する芳香族の環から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。具体的には例えば、フリル基(例えば2-フリル基、3-フリル基等)、チエニル基(例えば2-チエニル基、3-チエニル基等)、ピロリル基(例えば1-ピロリル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基等)、ピリジル基(例えば2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基等)、ピラジニル基、ピリダジニル基(例えば3-ピリダジニル基、4-ピリダジニル基等)、ピリミジニル基(例えば2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、5-ピリミジニル基等)、トリアゾリル基(例えば1, 2, 3-トリアゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基等)、テトラゾリル基(例えば1H-テトラゾリル基、2H-テトラゾリル基等)、チアゾリル基(例えば2-チアゾリル基、4-チアゾリル基、5-チアゾリル基等)、ピラゾリル基(例えば3-ピラゾリル基、4-ピラゾリル基等)、オキサゾリル基(例えば2-オキサゾリル基、4-オキサゾリル基、5-オキサゾリル基等)、イソオキサゾリル基(例えば3-イソオキサゾリル基、4-イソオキサゾリル基、5-イソオキサゾリル基等)、イソチアゾリル基(例えば3-イソチアゾリル基、4-イソチアゾリル基、5-イソチアゾリル基等)、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基等が挙げられる。

[0064] 本明細書において使用する「5もしくは6員の非芳香族系ヘテロ環式基」とは、環を構成する原子の数が5もしくは6であり、環を構成する原子中に1から複数個のヘテロ原子を含有する非芳香族の環から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。具体的には例えば、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基等が挙げられる。

。

[0065] 本明細書中において使用する「ジC₁₋₆ アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の2個の水素原子を、それぞれ同一のまたは異なる、前記定義「C₁₋₆ アルキル基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、N, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N, N-ジ-n-プロピルアミノ基、N, N-ジ-イソプロピルアミノ基、N, N-ジ-n-ブチルアミノ基、N, N-ジ-イソブチルアミノ基、N, N-ジ-sec-ブチルアミノ基、N, N-ジ-tert-ブチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-n-プロピル-N-メチルアミノ基、N-イソプロピル-N-メチルアミノ基、N-n-ブチル-N-メチルアミノ基、N-イソブチル-N-メチルアミノ基、N-sec-ブチル-N-メチルアミノ基、N-tert-ブチル-N-メチルアミノ基等が挙げられ、好ましくはN, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基等である。

[0066] 本明細書中において使用する「置換基を1個または2個有していてもよい」とは、置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または2個の置換基を有していてもよいことを意味する。

[0067] R¹は、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルキルアミノ基、ヒドロキシC₁₋₆ アルキルアミノ基またはC₁₋₆ アルコキシC₁₋₆ アルキル基を意味し、特に、水素原子、アミノ基、またはC₁₋₆ アルコキシC₁₋₆ アルキル基が好ましく、該C₁₋₆ アルコキシC₁₋₆ アルキル基としては、メキシメチル基が好ましい。

[0068] R²は、水素原子、アミノ基、またはジC₁₋₆ アルキルアミノ基を意味し、水素原子またはアミノ基が好ましい。

[0069] XおよびYの一方は、窒素原子を、他方は、窒素原子または酸素原子を意味する。

[0070] XおよびYを含む下式(II)

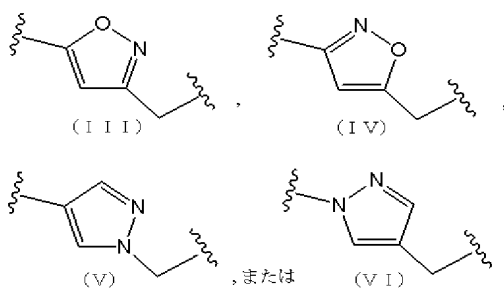
[0071] [化16]



で表される部分構造は、下記に表されるような構造を有し、それぞれ左端が単結合を

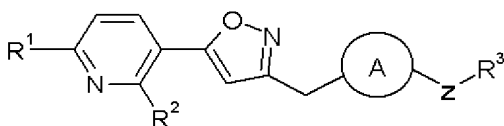
介してピリジン環の3位に結合し、かつ、右端はメチレン基を介してA環に結合する場合が好ましい。

[0072] [化17]



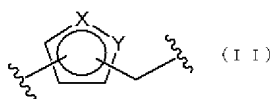
例えば、式(III)の部分構造を有する場合は、本発明化合物の構造は下式のようになる。

[0073] [化18]



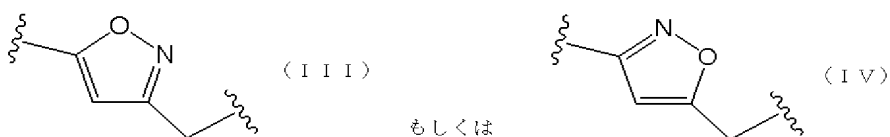
[0074] XおよびYは、その一方が窒素原子で、他方が酸素原子である場合、または、XおよびYとがともに窒素原子である場合が好ましく、XおよびYの一方が窒素原子で、他方が酸素原子である場合は、XおよびYを含む下式(II)

[0075] [化19]



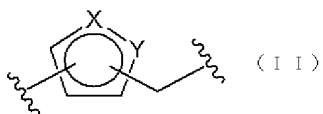
で表される部分構造は、下式(III)もしくは(IV)に表されるような構造を有し、それぞれ左端が単結合を介してピリジン環の3位に結合し、かつ、右端はメチレン基を介してA環に結合する場合が好ましく、

[0076] [化20]



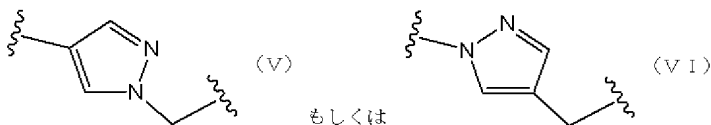
また、XおよびYとが、ともに窒素原子である場合は、XおよびYを含む下式(II)

[0077] [化21]



で表される部分構造は、下式(V)もしくは(VI)に表されるような構造を有し、それぞれ左端が単結合を介してピリジン環の3位に結合し、かつ、右端はメチレン基を介してA環に結合する場合は好ましい。

[0078] [化22]



[0079] 環Aは、ハロゲン原子もしくは C_{1-6} アルキル基を1個もしくは2個を有していてもよい、5もしくは6員のヘテロアリール環またはベンゼン環を意味し、ピリジン環、ベンゼン環、フラン環、チオフェン環、またはピロール環である場合は好ましく、さらに、ピリジン環、ベンゼン環、またはチオフェン環が好ましく、特に、ピリジン環またはベンゼン環が好ましい。

[0080] Zは、単結合、メチレン基、エチレン基、酸素原子、硫黄原子、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2S-$ 、または $-SCH_2-$ を意味し、このうちメチレン基、酸素原子、 $-CH_2O-$ 、または $-OCH_2-$ が好ましく、特に、酸素原子、 $-CH_2O-$ 、または $-OCH_2-$ が好ましい。

[0081] R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、または、それぞれ置換基群 α から選ばれる置換基を1個または2個有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、または5もしくは6員環ヘテロアリール基を意味する。

[置換基群 α]

ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、および C_{2-6} アルキニル基

[0082] R^3 として好ましい基を例示すると、 n -ブチル基、シクロプロピル基、フェニル基、フルオロフェニル基、フリル基、クロロフリル基、メチルフリル基、チエニル基、プロモチエニル基、メチルチエニル基、ピリジル基、またはメチルピリジル基が挙げられ、特に、 n -ブチル基、シクロプロピル基、フェニル基、フルオロフェニル基、ピリジル基、またはメチルピリジル基が好ましい。

[0083] Z および R^3 は、それぞれ任意の組合せにより、環Aの置換基を構成することができる。そのように構成される環Aの置換基としての R^3-Z の好ましい例を例示すると、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、2-フルオロベンジルオキシ基、3-フルオロベンジルオキシ基、4-フルオロベンジルオキシ基、ピリジン-2-イルオキシメチル基、6-メチルピリジン-2-イルオキシメチル基、ピリジン-2-イルメトキシ基、6-メチルピリジン-2-イルメトキシ基、4-メチルピリジン-2-イルメトキシ基、ブトキシメチル基、またはシクロプロピルメトキシ基が挙げられる。

[0084] 本発明における好ましい化合物は、

3-(3-(4-ベンジルオキシベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン；

3-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン；

3-(3-(4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン；

3-(3-(4-(4-メチルピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン；

3-(3-(6-ベンジルオキシピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン；

3-(3-(4-ベンジルオキシベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン；

3-(3-(4-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5

－イル)－ピリジン－2, 6－ジアミン;

3－(3－(4－(6－メチル－ピリジン－2－イルオキシメチル)－ベンジル)－イソキサゾール－5－イル)－ピリジン－2, 6－ジアミン;

3－(3－(4－ブトキシメチル－ベンジル)－イソキサゾール－5－イル)－ピリジン－2, 6－ジアミン;

3－(3－(4－フェノキシ－ベンジル)－イソキサゾール－5－イル)－ピリジン－2, 6－ジアミン;

3－(3－(4－(4－メチル－ピリジン－2－イルメトキシ)－ベンジル)－イソキサゾール－5－イル)－ピリジン－2, 6－ジアミン;

3－(3－(6－ベンジルオキシ－ピリジン－3－イルメチル)－イソキサゾール－5－イル)－ピリジン－2, 6－ジアミン;

6－メトキシメチル－3－(3－(4－ピリジン－2－イルオキシメチル)－ベンジル)－イソキサゾール－5－イル)－ピリジン－2－イルアミン;

3－(5－(4－ベンジルオキシ－ベンジル)－イソキサゾール－3－イル)－ピリジン－2－イルアミン;

3－(5－(4－(ピリジン－2－イルオキシメチル)－ベンジル)－イソキサゾール－3－イル)－ピリジン－2－イルアミン;

3－(1－(4－ベンジルオキシ－ベンジル)－1H－ピラゾール－4－イル)－ピリジン－2－イルアミン;

3－(1－(4－(ピリジン－2－イルオキシメチル)－ベンジル)－1H－ピラゾール－4－イル)－ピリジン－2－イルアミン;

3－(1－(4－ブトキシメチル－ベンジル)－1H－ピラゾール－4－イル)－ピリジン－2－イルアミン;

3－(1－(4－ベンジルオキシ－ベンジル)－1H－ピラゾール－4－イル)－ピリジン－2, 6－ジアミン;

3－(1－(4－(ピリジン－2－イルオキシメチル)－ベンジル)－1H－ピラゾール－4－イル)－ピリジン－2, 6－ジアミン;

3－(1－(4－ブトキシメチル－ベンジル)－1H－ピラゾール－4－イル)－ピリジン

—2, 6—ジアミン;

3—(3—(6—フェノキシ—ピリジン—3—イルメチル)—イソキサゾール—5—イル)—ピリジン—2, 6—ジアミン;

3—(3—(4—(5—フルオロ—ピリジン—2—イルメトキシ)—ベンジル)—イソキサゾール—5—イル)—ピリジン—2—イルアミン;

3—(3—(4—(4—メチル—ピリジン—2—イルオキシメチル)—ベンジル)—イソキサゾール—5—イル)—ピリジン—2—イルアミン;

3—(3—(4—(6—フルオロ—ピリジン—2—イルメトキシ)—ベンジル)—イソキサゾール—5—イル)—ピリジン—2—イルアミン;

3—(3—(4—(4—クロロ—ピリジン—2—イルメトキシ)—ベンジル)—イソキサゾール—5—イル)—ピリジン—2—イルアミン;

3—(3—(4—(6—クロロ—ピリジン—2—イルメトキシ)—ベンジル)—イソキサゾール—5—イル)—ピリジン—2—イルアミン;

3—(3—(6—フェノキシメチル—ピリジン—3—イルメチル)—イソキサゾール—5—イル)—ピリジン—2—イルアミン;

3—(3—(4—(6—フルオロ—ピリジン—2—イルオキシメチル)—ベンジル)—イソキサゾール—5—イル)—ピリジン—2—イルアミン;

3—(3—(6—(4—フルオロ—ベンジルオキシ)—ピリジン—3—イルメチル)—イソキサゾール—5—イル)—ピリジン—2—イルアミン;

3—(3—(4—(5—クロロ—フラン—2—イルメチル)—ベンジル)—イソキサゾール—5—イル)—ピリジン—2—イルアミン;

3—(3—(4—フェニルアミノメチル—ベンジル)—イソキサゾール—5—イル)—ピリジン—2—イルアミン;

3—(3—(4—(4—メチル—ピリジン—2—イルオキシメチル)—ベンジル)—イソキサゾール—5—イル)—ピリジン—2, 6—ジアミン;

3—(3—(4—(6—フルオロ—ピリジン—2—イルメトキシ)—ベンジル)—イソキサゾール—5—イル)—ピリジン—2, 6—ジアミン;

3—(3—(4—(5—メチル—フラン—2—イルメチル)—ベンジル)—イソキサゾール

—5—イル) —ピリジン—2, 6—ジアミン;

3—(3—(4—(4—クロロ—ピリジン—2—イルメトキシ) —ベンジル) —イソキサゾール—5—イル) —ピリジン—2, 6—ジアミン;

3—(3—(4—(6—クロロ—ピリジン—2—イルメトキシ) —ベンジル) —イソキサゾール—5—イル) —ピリジン—2, 6—ジアミン;

3—(3—(6—フェノキシメチル—ピリジン—3—イルメチル) —イソキサゾール—5—イル) —ピリジン—2, 6—ジアミン;

3—(3—(4—(5—フルオロ—ピリジン—2—イルメトキシ) —ベンジル) —イソキサゾール—5—イル) —ピリジン—2, 6—ジアミン;

3—(3—(4—(6—フルオロ—ピリジン—2—イルオキシメチル) —ベンジル) —イソキサゾール—5—イル) —ピリジン—2, 6—ジアミン;

3—(3—(1—ベンジル—1H—ピロール—3—イルメチル) —イソキサゾール—5—イル) —ピリジン—2, 6—ジアミン;

3—(3—(6—(4—フルオロ—ベンジルオキシ) —ピリジン—3—イルメチル) —イソキサゾール—5—イル) —ピリジン—2, 6—ジアミン;

3—(3—(4—(5—クロロ—フラン—2—イルメチル) —ベンジル) —イソキサゾール—5—イル) —ピリジン—2, 6—ジアミン;

3—(3—(6—(3—フルオロ—フェノキシ) —ピリジン—3—イルメチル) —イソキサゾール—5—イル) —ピリジン—2, 6—ジアミン;

3—(3—(4—フェニルアミノメチル—ベンジル) —イソキサゾール—5—イル) —ピリジン—2, 6—ジアミン;

3—(3—(6—(4—フルオロ—フェノキシ) —ピリジン—3—イルメチル) —イソキサゾール—5—イル) —ピリジン—2, 6—ジアミン;

3—(3—(4—(チアゾール—2—イルメトキシ) —ベンジル) —イソキサゾール—5—イル) —ピリジン—2, 6—ジアミン;

3—(3—(5—(4—フルオロ—フェノキシ—チオフェン—2—イルメチル) —イソキサゾール—5—イル) —ピリジン—2, 6—ジアミン;

6—メトキシメチル—3—(3—(4—(ピリジン—2—イルメトキシ) —ベンジル) —イソ

キサゾール—5—イル) —ピリジン—2—イルアミン;

6—メチル—3—(3—(4—ピリジン—2—イルオキシメチル) —ベンジル) —イソキサゾール—5—イル) —ピリジン—2—イルアミン;

5—(3—(4—(ピリジン—2—イルオキシメチル) —ベンジル) —イソキサゾール—5—イル) —ピリジン—2—イルアミン;

3—(1—(4—(ピリジン—2—イルメトキシ) —ベンジル) —1H—ピラゾール—4—イル) —ピリジン—2—イルアミン;

3—(3—(4—(ピリジン—2—イルオキシメチル) —ベンジル) —イソキサゾール—5—イル) —ピリジン;

等である。

[0085] 本明細書において使用する「塩」としては、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、酸性アミノ酸との塩等が挙げられ、中でも薬理学的に許容される塩が好ましい。そして、本発明に係る化合物の塩にはその塩の無水物と水和物等のその塩の溶媒和物とが包含される。

[0086] 無機酸との塩の好ましい例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等との塩が挙げられ、有機酸との塩の好ましい例としては、例えば酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p—トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

[0087] 酸性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられ、塩基性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられる。

[0088] 本明細書において使用する「抗真菌剤」は、真菌感染症の予防剤および／または治療剤を意味する。

[0089] 本発明に係る化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、慣用されている方法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、テープ剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等として製剤化することができる。

[0090] 製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、お

よび必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤等を使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。例えば経口製剤を製造するには、本発明に係る化合物またはその薬理学的に許容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等を加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。

これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；例えば、流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；例えば、ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；例えば、セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；例えば、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックポリマー等の界面活性剤；例えば、ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース等の水溶性高分子；例えば、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール；例えば、グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトール等の多価アルコール；例えば、グルコース、ショ糖等の糖；例えば、無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウム等の無機粉体、精製水等があげられる。賦形剤としては、例えば、乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等が、結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミン等が、崩壊剤としては、例えば、澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては

医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、例えば、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他、必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明に係る化合物またはその薬理学的に許容される塩にpH調整剤、溶解剤、等張化剤等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤等を加えて、常法により製剤化する。外用剤を製造する方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち、製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。使用する基剤原料として具体的には、例えば、動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土、鉱物類、精製水等の原料が挙げられ、さらに必要に応じ、例えば、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料等を添加することができるが、本発明に係る外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。また、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお、上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

[0091] 本発明化合物またはその塩を投与する場合、その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、テープ剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等の剤として製剤化し、投与することができる。

[0092] 本発明に係る医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選ぶことができる。

[0093] 投与量は患者の、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感受性差等により著しく異なるが、経口剤の場合は、通常成人として1日あたり、1－10000mg、好ましくは10－2000mgを1日1－数回に分けて投与する。注射剤の場合は、通常成人として1日あたり、通常0.1mg－10000mgであり、好ましくは1mg－2

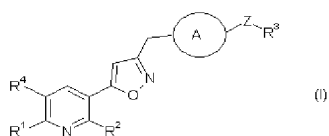
000mgである。

[0094] [一般合成方法]

本発明に係る、式(I)で表される化合物(以下、化合物(I)という。)の製造法について述べる。本発明に係る化合物は、通常の有機合成手段を用いて合成することができるが、例えば化合物(I)のうち、以下の式(1a)、式(2a)、式(3a)、式(4a)、式(5a)、式(6a-1)、式(6a-3)、式(7a)、式(8a)、式(9a)および式(10a)で示される化合物(以下、それぞれ化合物(1a)、化合物(2a)、化合物(3a)、化合物(4a)、化合物(5a)、化合物(6a-1)、化合物(6a-3)、化合物(7a)、化合物(8a)、化合物(9a)および化合物(10a)という。)は、以下の[製造方法1]ないし[製造方法10]等にする方法により合成することができる。

[0095] [製造方法1]化合物(1a)の代表的製造方法

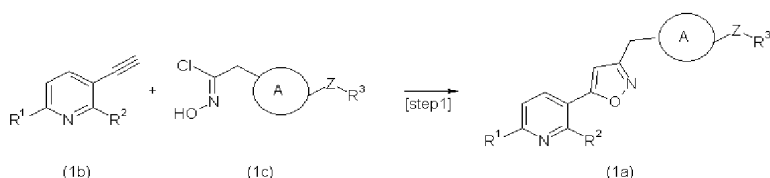
[0096] [化23]



[式中、環A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 およびZは前記定義と同意義を意味する。]

[製造方法1-1]化合物(1a)の製造方法

[0097] [化24]



[0098] [式中、環A、 R^1 、 R^2 、 R^3 およびZは前記定義と同意義を意味する。]

化合物(1b)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。さらに、実施例中の製造例または[製造方法1-2-1]等に記載の方法を用いて製造することもできる。

化合物(1c)は、市販品から公知の方法で製造することもできる。さらに、実施例中の製造例または[製造方法1-3-1]等に記載の方法を用いて製造することもできる。

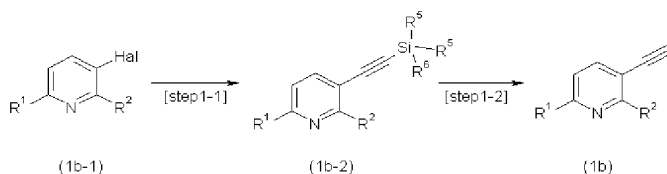
。

[0099] [工程1]

本工程は、化合物(1b)と化合物(1c)を塩基存在下で反応させて化合物(1a)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、メタノール、エタノールなどアルコール系溶媒、水、塩化メチレン、クロロホルム、酢酸エチル、ジメチルスルホキシド、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。本反応に用いる塩基としてはトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどを用いることができる。化合物(1c)は化合物(1b)に対して1当量から3当量用いることができ、好ましくは1当量から2当量用いる。塩基は化合物(1c)に対して1当量から3当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分間から24時間である。

[0100] [製造方法1-2-1]化合物(1b)の製造方法-1

[0101] [化25]



[0102] [式中、R¹およびR²は前記定義と同意義を意味し、Halはハロゲン原子を意味し、R⁵およびR⁶はそれぞれ独立してC₁₋₆アルキル基を意味する。]

化合物(1b-1)は、市販品をそのまま用いることができ、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0103] [工程1-1]

本工程は、化合物(1b-1)とエチニルシラン誘導体とを反応させて化合物(1b-2)を得る工程である。パラジウム触媒、塩基、銅触媒の存在下、化合物(1b-1)をエチニルシラン誘導体と反応させることにより化合物(1b-2)を得ることができる。良好な結果を得るため、ホスフィン配位子を添加してもよい。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、

特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。エチニルシラン誘導体としては、例えば、トリメチルシリルアセチレン、トリエチルシリルアセチレン、トリイソプロピルシリルアセチレン、*t*-ブチルジメチルシリルアセチレンなどを用いることができる。パラジウム触媒としては、例えば、パラジウム(II)アセテート、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ジクロロビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)、ビス(トリ-*t*-ブチルホスフィン)パラジウム(0)、またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)などを用いることができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、またはピリジンなどを用いることができる。ホスフィン配位子としては、トリフェニルホスフィン、トリ-*o*-トリルホスフィン、トリ-*t*-ブチルホスフィン、などを用いることができる。本反応は銅触媒を加えて行うこともできる。銅触媒としては、銅、ヨウ化銅(I)、臭化銅(I)、塩化銅(I)、などを用いることができる。エチニルシラン誘導体は化合物(1b-1)に対して1当量から5当量用いる。パラジウム触媒は化合物(1b-1)に対して0.01当量から0.3当量用いる。塩基は化合物(1b-1)に対して2当量から5当量用いる。ホスフィン配位子は化合物(1b-1)に対して0.01当量から1.2当量用いる。銅触媒は化合物(1b-1)に対して0.001当量から0.3当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は30分間から24時間である。

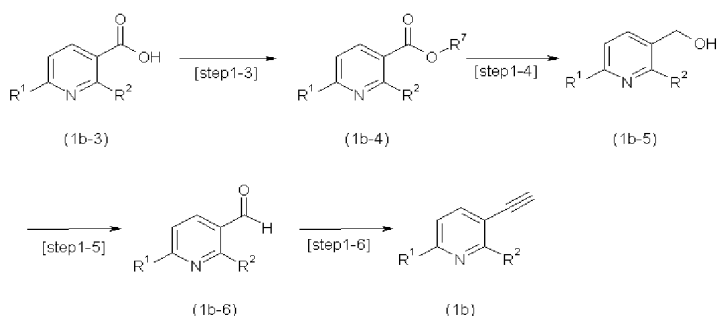
[0104] [工程1-2]

本工程は、化合物(1b-2)を塩基と反応させることにより化合物(1b)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、水、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。塩基としては、例えば、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、テトラブチルアンモニウ

ムフルオリド、フッ化カリウム、フッ化セシウムなどを用いることができる。塩基は化合物(1b-2)に対して0.05当量から10当量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は5分間から24時間である。

[0105] [製造方法1-2-2]化合物(1b)の製造方法-2

[0106] [化26]



[0107] [式中、 R^1 および R^2 は前記定義と同意義を意味し、 R^7 は C_{1-6} アルキル基を意味する。]

化合物(1b-3)は、市販品をそのまま用いることができ、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0108] [工程1-3]

本工程は、酸の存在下、化合物(1b-3)をエステル化して化合物(1b-4)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒が好ましい。酸としては硫酸、塩酸、臭化水素酸などを用いることができる。酸は化合物(1b-3)に対して触媒量から溶媒量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は1時間から72時間である。

また、以下の別法(1)、(2)、または(3)に記載の方法で、化合物(1b-3)から化合物(1b-4)を得ることができる。

[0109] 別法(1): 化合物(1b-4)は、ジアゾメタンあるいはトリメチルシリルジアゾメタンを用いて化合物(1b-3)をメチルエステルに変換して得ることができる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、メタノール、エタノールなどアルコール系溶媒、塩化メチレン、ヘキサン、またはこれらの混合溶媒などを用

いることができる。ジアゾメタンあるいはトリメチルシリルジアゾメタンは、化合物(1b-3)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は0℃から室温であり、反応時間は10分間から24時間である。

[0110] 別法(2):塩基存在下、アルキル化剤を用いて化合物(1b-3)を化合物(1b-4)に変換することができる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、メタノール、エタノールなどアルコール系溶媒、水、アセトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。本反応にはテトラブチルアンモニウム ブロミドなどの相間移動触媒を加えることもできる。本反応に用いる塩基としては水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、フッ化セシウムなどを用いることができる。アルキル化剤としては、ヨードメタン、ヨードエタン、ジメチル硫酸などを用いることができる。塩基は化合物(1b-3)に対して1当量から1.5当量用いる。アルキル化剤は化合物(1b-3)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は1時間から72時間である。

[0111] 別法(3):ハロゲン化剤を用いて化合物(1b-3)を酸塩化物とし、次いでアルコールを加えることにより化合物(1b-4)に変換することができる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、アセトニトリル、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。またハロゲン化剤を溶媒として用いることもできる。本反応には触媒量のベンジルトリエチルアンモニウム クロリドなどの相間移動触媒、あるいはピリジンを加えることもできる。ハロゲン化剤としては塩化チオニル、五塩化リンなどを用いることができる。アルコールとしてはメタノール、エタノールなどを用いることができる。ハロゲン化剤は化合物(1b-3)に対して1当量から20当量用いる。アルコールは化合物

(1b-3)に対して1当量から20当量用いる。酸塩化物への変換の際の反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は10分間から48時間である。アルコールを反応させる際の反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は10分間から48時間である。また、本反応はアルコールを溶媒として用いることもできる。この場合、溶媒と化合物(1b-3)の混合物にハロゲン化剤を加えて化合物(1b-4)を得ることができる。反応温度は0℃から室温であり、反応時間は10分間から24時間である。

[0112] [工程1-4]

本工程は、化合物(1b-4)を還元して化合物(1b-5)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、テトラヒドロフランを用いるのが好ましい。本反応に用いる還元剤としては水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムリチウム一塩化アルミニウム(水素化アルミニウムリチウムに対して塩化アルミニウムは1当量から1.5当量用いる)、リチウムボロハイドライドなどを用いることができる。還元剤は化合物(1b-4)に対して0.5当量から4当量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は10分間から48時間である。

[0113] [工程1-5]

本工程は、化合物(1b-5)を酸化して化合物(1b-6)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、メタノール、エタノールなどアルコール系溶媒、塩化メチレン、アセトン、ヘキサン、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。本反応に用いる酸化剤としては、二酸化マンガン、クロクロム酸ピリジニウム、二クロム酸ピリジニウム、ジメチルスルホキシドー活性化剤、テトラプロピルアンモニウム パールテネート、ジクロロトリス(トリフェニルホスフィン)ルテニウム(II)、1,1,1-トリス(アセチルオキシ)-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3-(1H)-オン(Dess-Martin パーヨージン)、などを用いることができる。酸化剤は化合物(1b-5)に対して触媒量から20当量用いる。ジメチルスルホキシドー活性化剤による酸化の場合、活性化剤としては、無水酢酸あるいは

はトリフルオロ酢酸無水物などの酸無水物、オキザリルクロリド、塩化チオニルなどの酸塩化物、塩素、N-クロロスクシニミドなどを用いることができる。ジメチルスルホキシドは活性化剤に対して1当量から20当量を用いる。テトラプロピルアンモニウム パールテネートあるいはジクロロトリス(トリフェニルホスフィン)ルテニウム(II)を触媒量で用いる場合、N-メチルモルホリン-N-オキシドあるいはビス(トリメチルシリル)パーオキシドなどの酸化剤を同時に用いることができる。反応温度は-78℃から還流温度であり、反応時間は10分間から72時間である。

[0114] [工程1-6]

本工程は、化合物(1b-6)を塩基存在下、ジアゾ化合物を用いて化合物(1b)を得る工程である。本反応に用いるジアゾ化合物としては、トリメチルシリルジアゾメタン、(1-ジアゾ-2-オキソプロピル)-ホスホリック アシッド ジメチルエステル、ジアゾメチルホスホリック アシッド ジメチルエステル、などを用いることができる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、メタノール、エタノールなどアルコール系溶媒、塩化メチレン、ヘキサン、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。ジアゾ化合物としてトリメチルシリルジアゾメタンを用いる場合は、n-ブチルリチウムあるいはリチウム ジイソプロピルアミドなどを塩基として用いることができる。ジアゾ化合物として(1-ジアゾ-2-オキソプロピル)-ホスホリック アシッド ジメチルエステルあるいはジアゾメチルホスホリック アシッド ジメチルエステルなどのリン酸エステル誘導体を用いる場合は、塩基として、炭酸カリウムあるいはカリウム t-ブトキシドなどを用いることができる。ジアゾ化合物は化合物(1b-6)に対して1当量から1.5当量用いる。塩基は化合物(1b-6)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は-78℃から室温であり、反応時間は10分間から24時間である。

また、以下の別法(1)に記載の方法で、化合物(1b-6)から化合物(1b)を得ることができる。

[0115] 別法(1):化合物(1b-6)を塩基存在下ジハロアルケンとし、次いで塩基と反応さ

せて化合物(1b)を得ることができる。

ジハロアルケンの合成:本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、ヘキサン、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。化合物(1b-6)をジハロアルケンに変換する試薬としては、(ジクロロメチル)ーホスホリック アシッド ジメチルエステル、ジブromoメチルトリフェニルホスホニウム ブロミド(Tetrahedron Letters, Vol. 40, No. 49, 8575-8578.)、などを用いることができる。本反応に用いる塩基としてはリチウム ジイソプロピルアミドあるいはカリウム t-ブトキシド、などを用いることができる。ジハロアルケンに変換する試薬は化合物(1b-6)に対して1当量から1.5当量用いる。塩基は化合物(1b-6)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は-78℃から室温であり、反応時間は10分から24時間である。

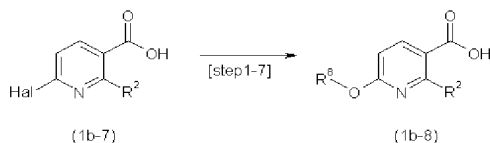
[0116] また、ジハロアルケンの合成法として、カーボン テトラブロミドを用いた以下の別法もある。化合物(1b-6)をカーボン テトラブロミドおよびトリフェニルホスフィンと反応させてジハロアルケンを得ることができる。本反応には亜鉛を加えることもできる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、テトラヒドロフランや塩化メチレンを用いることが好ましい。カーボン テトラブロミドは化合物(1b-6)に対して1当量から2当量用いることができる。トリフェニルホスフィン化合物(1b-6)に対して2当量から4当量用いることができる。亜鉛はカーボン テトラブロミドに対して1当量用いることができる。反応温度は0℃から室温であり、反応時間は10分から12時間である。

[0117] ジハロアルケンから化合物(1b)の合成:本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、ヘキサン、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。本反応に用いる塩基としては、n-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、カリウム t-ブトキシドなどを用いることができる。塩基はジハロアルケンに対して2当

量から3当量用いる。反応温度は -78°C から室温であり、反応時間は10分間から24時間である。

[0118] [製造方法1-2-3]化合物(1b-3)の製造方法

[0119] [化27]



[0120] [式中、 R^2 およびHalは前記定義と同意義を意味し、 R^8 は C_{1-6} アルキル基を意味する。]

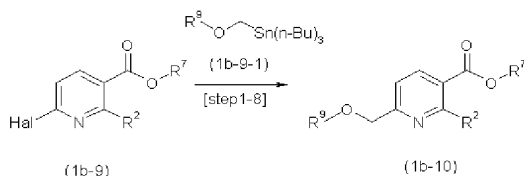
化合物(1b-7)は、市販品をそのまま用いることができ、市販品から公知の方法(例えば、WO2005/033079 A1, 85-86ページ等)で製造することもできる。

[0121] [工程1-7]

本工程は、化合物(1b-7)を塩基存在下、アルコールと反応させて化合物(1b-8)を得る工程である。本工程は[工程1-39]あるいは、Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 46, No. 5, 702-715などを参考にして行うことができる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、メタノール、エタノールなどアルコール系溶媒、ジメチルスルホキシド、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。塩基としては、ナトリウム ハイドライド、カリウム t-ブトキシド、カリウム ヘキサメチルジシラジドなどを用いることができる。本反応は銅触媒を加えて行うこともできる。銅触媒としては、銅、ヨウ化銅(I)、臭化銅(I)、塩化銅(I)、などを用いることができる。塩基は化合物(1b-7)に対して1当量から20当量用いることができる。アルコールは化合物(1b-7)に対して1当量から20当量用いることができる。銅触媒は化合物(1b-7)に対して0.01当量から0.3当量用いることができる。反応温度は 0°C から還流温度であり、反応時間は30分間から48時間である。

[0122] [製造方法1-2-4]化合物(1b-4)の製造方法-1

[0123] [化28]



[0124] [式中、 R^2 、 R^7 およびHalは前記定義と同意義を意味し、 R^9 は C_{1-6} アルキル基を意味する。]

化合物(1b-9)は、市販品をそのまま用いることができ、市販品から公知の方法で製造することもできる。化合物(1b-9-1)は、市販品をそのまま用いることができ、市販品から公知の方法(例えば、WO2005/033079 A1, 82-84ページ, 等)で製造することができる。

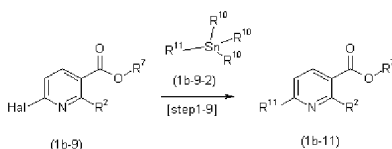
[0125] [工程1-8]

本工程は、化合物(1b-9)を、パラジウム触媒存在下、化合物(1b-9-1)を反応させて化合物(1b-10)を得る工程である。良好な結果を得るため、ホスフィン配位子を加えることもできる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、ジメチルスルホキシド、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。パラジウム触媒としては、パラジウム(II)アセテート、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ジクロロビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)、ビス(トリ-*t*-ブチルホスフィン)パラジウム(0)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノフェロセン)ジクロロパラジウム(II)などを用いることができる。ホスフィン配位子としては、トリフェニルホスフィン、トリ-*o*-トリルホスフィン、トリ-*t*-ブチルホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセンなどを用いることができる。化合物(1b-9-1)は化合物(1b-9)に対して1当量から3当量用いる。パラジウム触媒は化合物(1b-9)に対して0.01当量から0.3当量用いる。ホスフィン配位子は化合物(1b-9)に対して0.01当量から1.2当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反

応時間は10分間から24時間である。

[0126] [製造方法1-2-5]化合物(1b-4)の製造方法-2

[0127] [化29]



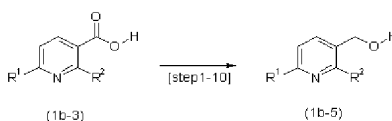
[0128] [式中、Hal、R²およびR⁷は前記定義と同意義を意味し、R¹⁰およびR¹¹はそれぞれ独立してC₁₋₆アルキル基を意味する。]化合物(1b-9)、化合物(1b-9-2)は、市販品をそのまま用いることができ、また市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0129] [工程1-9]

本工程は、化合物(1b-9)にパラジウム触媒存在下、化合物(1b-9-2)を反応させてアルキル化して化合物(1b-11)を得る工程である。[工程1-8]と同様の方法で化合物(1b-11)を製造することができる。

[0130] [製造方法1-2-6]化合物(1b-5)の製造方法

[0131] [化30]



[0132] [式中、R¹およびR²は前記定義と同意義を意味する。]

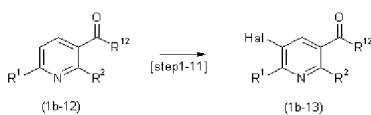
化合物(1b-3)は、市販品をそのまま用いることができ、また市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0133] [工程1-10]

本工程は、化合物(1b-3)を還元して化合物(1b-5)を得る工程である。[工程1-4]と同様の方法で化合物(1b-5)を製造することができる。

[0134] [製造方法1-2-7]ピリジン環のハロゲン修飾体の製造方法

[0135] [化31]



[0136] [式中、R¹、R²およびHalは前記定義と同意義を意味する。R¹²は水素原子、ヒドロキ

シ基、OR⁷ (R⁷は前記定義と同意義を意味する)を意味する。]

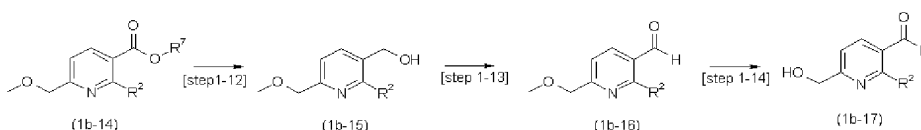
化合物(1b-12)は、市販品をそのまま用いることができ、また市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0137] [工程1-11]

本工程は、化合物(1b-12)のピリジン環上の水素原子をハロゲン原子に置換して化合物(1b-13)を得る工程である。本工程は、例えば、European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 12, No. 6, 531-536, あるいは、Journal of Organic Chemistry, Vol. 49, No. 26, 5237-5243などを参考にして行うことができる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、酢酸、塩化水素水溶液などの酸溶媒、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルまたはこれらの混合溶媒などを用いることができる。ハロゲン化試薬としては、N-クロロスクシニミド、N-ブロモスクシニミド、塩素、臭素を用いることができる。ハロゲン化試薬は、化合物(1b-12)に対して、1.0当量から1.5当量であり、反応温度は室温から50℃、反応時間は5分から24時間である。

[0138] [製造方法1-2-8]化合物(1b-6)の製造方法

[0139] [化32]



[0140] [式中、R²およびR⁷は前記定義と同意義を意味する。]

化合物(1b-14)は、[製造方法1-2-4]に記載の方法を用いて製造することができる。

[0141] [工程1-12]

本工程は、化合物(1b-14)を還元して化合物(1b-15)を得る工程である。[工程1-4]と同様の方法で化合物(1b-15)を製造することができる。

[0142] [工程1-13]

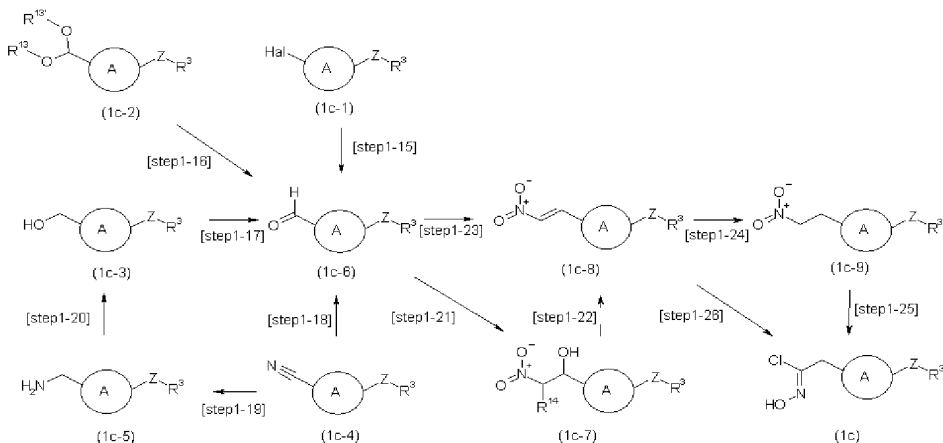
本工程は、化合物(1b-15)を酸化して化合物(1b-16)を得る工程である。[工程1-5]と同様の方法で化合物(1b-16)を製造することができる。

[0143] [工程1-14]

本工程は、化合物(1b-16)をボロン トリブロミドと反応させ化合物(1b-17)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。ボロン トリブロミドは化合物(1b-16)に対して1当量から5当量用いることができ、好ましくは3当量用いる。反応温度は-20℃から室温であり、好ましくは0℃である。反応時間は10分間から24時間である。

[0144] [製造方法1-3-1]化合物(1c)の製造方法-1

[0145] [化33]



[0146] [式中、環A、R³、ZおよびHalは前記定義と同意義を意味し、R¹³およびR^{13'}はC₁₋₆アルキル基あるいは架橋して-(CH₂)_n-を意味する。nは2あるいは3を意味する。R¹⁴は水素原子、ナトリウム原子、カリウム原子およびリチウム原子を意味する。]

上記工程図中の各化合物は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。また、実施例中の製造例に記載の方法および[製造方法1-3-1]ないし[製造方法1-3-23]に記載の方法を用いて製造することができる。

[0147] [工程1-15]

本工程は、化合物(1c-1)のハロゲン原子を金属原子に置換して有機金属化合物とした後、ホルミル化試薬を作用させて化合物(1c-6)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒が好ましい。有機金属化合物としては、*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム、リチウム ジイソプロピルアミド、などの塩基を作用させて得られる有機リチウム化合物、あるいは、金属マグネシウム、エチルマグネシウム ブロミドやイソプロピルマグネシウム クロリドなどを作用させて得られるグリニヤール試薬などがある。金属マグネシウムを用いてグリニヤール試薬を調製する際には触媒量のヨウ素やジブromoエタンなどを加えてもよい。有機リチウム化合物を調製する温度は -78°C から室温であり好ましくは -78°C から -40°C であり、塩基は化合物(1c-1)に対して1当量から1.5当量を使用し、反応時間は30分間から24時間である。金属マグネシウムを用いてグリニヤール試薬を調製する温度は室温から溶媒の還流温度であり、金属マグネシウムは化合物(1c-1)に対して1当量から2当量を使用し、反応時間は30分間から12時間である。エチルマグネシウム ブロミドやイソプロピルマグネシウム ブロミドを用いてグリニヤール試薬を調製する温度は -60°C から還流温度であり、エチルマグネシウム ブロミドやイソプロピルマグネシウム クロリドは化合物(1c-1)に対して1当量から1.6当量を使用し、反応時間は5分間から12時間である。ホルミル化試薬としてはジメチルホルムアミド、*N*-ホルミルピペリジン、*N*-ホルミルモルホリン、*N*-メチルホルムアニリドなどを用いることができる。有機金属化合物に対してホルミル化試薬を1当量から20当量使用してもよく、好ましくは1当量から2当量を使用する。有機金属化合物とホルミル化試薬を反応させる温度は有機リチウム化合物の場合は -78°C から室温であり反応時間は5分間から6時間であり、グリニヤール試薬の場合反応温度は -78°C から溶媒の還流温度であり、反応時間は5分間から24時間である。

[0148] [工程1-16]

本工程は、化合物(1c-2)のアセタールに酸を作用させて脱保護して化合物(1c

ー6)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、メタノール、エタノールなどアルコール系溶媒、ジメチルスルホキシド、水またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。用いる酸としては、塩酸、硫酸、臭化水素酸などの無機酸、クエン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸などを用いることができる。酸は化合物(1c-2)に対して触媒量から過剰量用い、反応温度は0℃から溶媒の還流温度であり、反応時間は5分間から24時間である。

[0149] [工程1-17]

本工程は、化合物(1c-3)を酸化して化合物(1c-6)を得る工程である。[工程1-5]と同様の方法で化合物(1c-6)を製造することができる。

[0150] [工程1-18]

本工程は、化合物(1c-4)を還元して化合物(1c-6)を得る工程である。
水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリエトキシアルミニウムナトリウム、水素化トリエトキシアルミニウムリチウム等の還元剤を用いて還元反応を行うことにより、化合物(1c-6)を得ることができる。使用される溶媒は限定されないが、還元剤を用いて行う還元反応の場合には、トルエン等の炭化水素類、テトラヒドロフラン等のエーテル類が使用される。還元剤は化合物(1c-4)に対して1当量から2当量を用いる。反応温度は-78℃から室温であり、反応時間は10分間から24時間である。

[0151] [工程1-19]

本工程は、化合物(1c-4)を還元して化合物(1c-5)を得る工程である。
水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤を用いて還元反応を行うか、水素雰囲気下ラネーニッケルまたはパラジウム-炭素等の触媒を用いる接触水素化を行うことにより、化合物(1c-5)を得ることができる。使用される溶媒は限定されないが、還元剤を用いて還元反応を行う場合にはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類、トルエン等の炭化水素類が好ましく、接触水素

化を行う場合にはメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類が好ましい。還元剤は化合物(1c-4)に対して1当量から10当量用いる。反応温度は特に限定されないが、還元剤を用いて還元反応を行なう場合、 -78°C から溶媒の還流温度であり、接触水素化を行なう場合、室温から溶媒の還流温度である。反応時間は10分から24時間である。接触水素化を行う場合の反応気圧は1気圧から4気圧である。また、接触水素化を行うときの触媒は触媒量から過剰量用いる。

[0152] [工程1-20]

本工程は、化合物(1c-5)のアミノ基を、亜硝酸ナトリウムおよび酢酸を作用させてアセトキシ基に変換した後、塩基を用いて加水分解することにより化合物(1c-3)を得る工程である。

アセトキシ化反応:本反応に用いる溶媒としては、酢酸と水の混合溶媒が好ましい。より好ましくは、酢酸と水の割合は1対5から5対1である。亜硝酸ナトリウムは化合物(1c-5)に対して1から20当量使用する。反応温度は 0°C から室温であり、反応時間は1時間から12時間である。

[0153] 加水分解反応:本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、メタノール、エタノールなどアルコール系溶媒、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、水、ジメチルスルホキシド、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどを用いることができる。反応温度は 0°C から 60°C であり、さらに好ましくは 20°C から 40°C であり、反応時間は30分から12時間である。

また、以下の別法(1)に記載の方法で、化合物(1c-5)から化合物(1c-3)を得ることができる。

[0154] 別法(1):本工程は、化合物(1c-5)を強塩基性下で加熱して、化合物(1c-3)を得る工程である。溶媒としてはジエチレングリコールが好ましく、塩基としては水酸化カリウムが好ましい。水酸化カリウムは化合物(1c-5)に対して5当量から30当量を用い、反応温度は 150°C から 230°C であり、反応時間は1時間から12時間である。な

お反応中は不活性ガスで反応容器内を置換することが好ましい。

[0155] [工程1-21]

本工程は、化合物(1c-6)を、塩基存在下でニトロメタンと反応させて、化合物(1c-7)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、メタノール、エタノールなどアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、などを用いることができる。本反応に用いる塩基としては、例えば、ナトリウム メトキシド、ナトリウム エトキシド、n-ブチルリチウム、リチウム ジイソプロピルアミド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、カリウム t-ブトキシド、などを用いることができる。ニトロメタンは化合物(1c-6)に対して1当量から20当量用いることができる。塩基は化合物(1c-6)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は-78℃から還流温度であり、反応時間は5分から48時間である。

[0156] [工程1-22]

本工程は、化合物(1c-7)の水酸基を、塩基存在下でエステル化し、続いて系内で脱離させて化合物(1c-8)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、塩化メチレン、ジメチルスルホキシド、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。本反応に用いる塩基としてはトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどを用いることができる。エステル化剤としては、無水酢酸、メタンスルホンクロリド、p-トルエンスルホンクロリドなどを用いることができる。塩基は化合物(1c-7)に対して1.0当量から4.0当量用いる。エステル化剤は化合物(1c-7)に対して1.0当量から2.0当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は30分から24時間である。

また、以下の別法(1)に記載の方法で、化合物(1c-7)から化合物(1c-8)を得ることができる。

[0157] 別法(1): 化合物(1c-7)を、酢酸塩の存在下、酢酸溶媒中で脱水させることによ

り化合物(1c-8)を得ることができる。本反応に用いる溶媒としては酢酸を用いるが、メタノールやテトラヒドロフランなどと酢酸との混合溶媒を用いることもできる。酢酸塩としては、酢酸アンモニウム、エチレンジアミン 二酢酸塩、などを用いることができる。酢酸塩は化合物(1c-7)に対して1当量から20当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は30分間から72時間である。

[0158] [工程1-23]

本工程は、化合物(1c-6)を塩基存在下でニトロメタンと反応させ、次いで反応系内に酸を加えて脱水し化合物(1c-8)を得る工程である。

本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、水、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。本反応に用いる塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、*n*-ブチルリチウム、リチウム ジイソプロピルアミド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、カリウム *t*-ブトキシドなどを用いることができる。本反応に用いる酸としては、塩酸、硫酸、酢酸などを用いることができる。ニトロメタンは化合物(1c-6)に対して1当量から20当量用いる。塩基は化合物(1c-6)に対して1当量から2当量用いる。酸は過剰量加える。ニトロメタンとの反応における反応温度は-78℃から還流温度であり、反応時間は5分間から48時間である。脱水反応における反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は5分間から48時間である。

また、以下の別法(1)に記載の方法で、化合物(1c-6)から化合物(1c-8)を得ることができる。

[0159] 別法(1): 化合物(1c-6)を酢酸塩の存在下ニトロメタンと反応させて、化合物(1c-8)を得ることができる。本反応に用いる溶媒としては、酢酸を用いるが、メタノールやテトラヒドロフランなどとの混合溶媒として用いることもできる。本反応に用いる酢酸塩としては、酢酸アンモニウム、エチレンジアミン 二酢酸塩、など用いることができる。ニトロメタンは化合物(1c-6)に対して1当量から10当量用いる。酢酸塩は化合物(1c-6)に対して1当量から20当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、

反応時間は30分間から72時間である。

[0160] [工程1-24]

本工程は、化合物(1c-8)を還元して化合物(1c-9)を得る工程である。良好な結果を得るために、酢酸や塩酸などの酸を加えることもできる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、ジメチルスルホキシド、などを用いることができる。本反応に用いる還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムなどを用いることができる。還元剤は化合物(1c-8)に対して0.5当量から3当量用いる。反応温度は-20℃から80℃であり、反応時間は10分間から12時間である。酸を加える場合は、還元剤に対して1当量から溶媒量を加える。

[0161] [工程1-25]

本工程は、化合物(1c-9)のニトロエチル部位を、塩基を用いてアニオンとし、次いでチタニウム(IV)クロリドを用いて化合物(1c)を得る工程である。

化合物(1c-9)のアニオン化反応:本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、などを用いることができる。本反応に用いる塩基としては、リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシド、あるいはn-ブチルリチウムなどを用いることができる。塩基は化合物(1c-9)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は-78℃から室温であり、反応時間は5分間から1時間である。

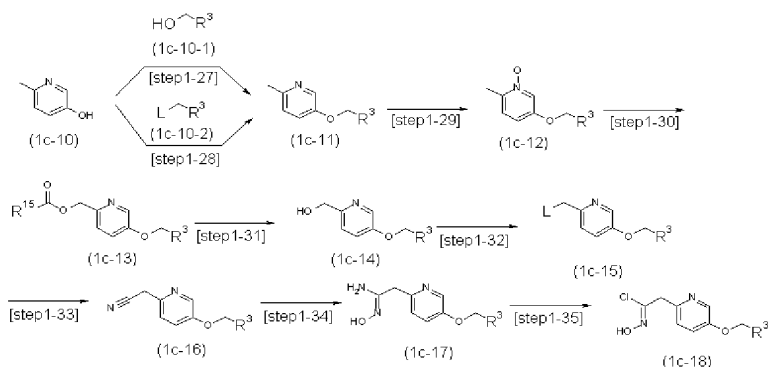
チタニウム(IV)クロリドとの反応:本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。チタニウム(IV)クロリドは化合物(1c-9)に対して1当量から3当量用いる。反応温度は-10℃から室温であり、反応時間は10分間から12時間である。

[0162] [工程1-26]

本工程は、化合物(1c-8)をトリエチルシランの存在下、チタニウム(IV)クロリドと反応させて、化合物(1c)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。トリエチルシランは化合物(1c-8)に対して1当量から3当量用いる。チタニウム(IV)クロリドは化合物(1c-8)に対して1当量から3当量用いる。反応温度は-20℃から室温であり、反応時間は10分から12時間である。

[0163] [製造方法1-3-2]化合物(1c)の製造方法-2

[0164] [化34]



[0165] [式中、 R^3 は前記定義と同意義を意味する。式中 R^{15} は、ハロゲンなどで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。Lはハロゲン原子、p-トルエンスルホニル基およびトリフルオロメタンスルホニル基などの脱離基を意味する。]

化合物(1c-10)、化合物(1c-10-1)および化合物(1c-10-2)は、市販品を用いることができ、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0166] [工程1-27]

本工程は、化合物(1c-10)と有機リン化合物、アゾ試薬および化合物(1c-10-1)とを反応させて化合物(1c-11)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、酢酸エチル、アセトニトリル、塩化メチ

レン、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。有機リン化合物としては、トリフェニルホスフィン、トリ-*n*-ブチルホスフィンなどを用いることができる。アゾ試薬としては、例えば、ジエチルアゾジカルボキシレートまたはジイソプロピルアゾジカルボキシレートなどのエステル誘導体、あるいは1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジンなどのアミド誘導体、を用いることができる。化合物(1c-10-1)は化合物(1c-10)に対して1当量から1.5当量用いる。有機リン化合物は化合物(1c-10)に対して1当量から3当量用いる。アゾ試薬は化合物(1c-10)に対して1当量から3当量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は5分間から24時間である。

[0167] [工程1-28]

本工程は、化合物(1c-10)と化合物(1c-10-2)とを、塩基存在下で反応させることにより化合物(1c-11)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、メタノール、エタノールなどアルコール系溶媒、ジメチルスルホキシド、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。塩基としては、ナトリウム ハイドライド、カリウム *t*-ブトキシド、ナトリウム エトキシド、ナトリウム メトキシド、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどを用いることができる。塩基は化合物(1c-10-2)に対して1当量から5当量を用いる。化合物(1c-10-2)は化合物(1c-10)に対して1当量から20当量を用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は5分間から6時間である。

[0168] [工程1-29]

本工程は、化合物(1c-11)と過酸化物とを反応させて化合物(1c-12)を得る工程である。本反応に用いる過酸化物としては、*m*-クロロ過安息香酸、過酸化水素水、ジメチルジオキシラン、過酸化ベンゾイル、過酢酸などを用いることができる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲ

ン系溶媒、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、N, N—ジメチルホルムアミド、N—メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、アセトン、アセトニトリル、酢酸、水などを用いることができる。過酸化物は化合物(1c-11)に対して1当量から5当量用いる。反応温度は-40℃から還流温度であり、反応時間は1分から48時間である。

[0169] [工程1-30]

本工程は、化合物(1c-12)と酸無水物とを反応させて化合物(1c-13)を得る工程である。本反応に用いる酸無水物としては、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸などを用いることができる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はなく、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、酢酸、トリフルオロ酢酸などを用いることができる。酸無水物を溶媒として用いることもできる。酸無水物は、化合物(1c-12)に対して1当量から過剰量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

[0170] [工程1-31]

本工程は、化合物(1c-13)を加水分解し化合物(1c-14)を得る工程である。例えば、硫酸等の酸存在下、あるいは、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ソジウム メトキサイド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等のアルカリ存在下、化合物(1c-13)を加水分解することにより化合物(1c-14)を得ることができる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、N, N—ジメチルホルムアミド、N—メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、水、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。酸もしくは塩基は、化合物(1c-13)に対し1当量から過剰量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

[0171] [工程1-32]

本工程は、化合物(1c-14)の水酸基を脱離基に変換し化合物(1c-15)を得る工程である。

Lがメタンスルホニルオキシ基またはp-トルエンスルホニルオキシ基などの硫酸エステルの場合:化合物(1c-14)を、塩基性条件下で、スルホン酸クロリドと反応させて化合物(1c-15)を得ることができる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、などの芳香族炭化水素系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、ジメチルスルホキシド、塩化メチレン、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。塩基としては、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどを用いることができる。スルホン酸クロリドとしてはメタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリドなどを用いることができる。塩基は化合物(1c-14)に対して1当量から3当量用いる。スルホン酸クロリドは化合物(1c-14)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は0℃から室温であり、反応時間は10分間から24時間である。

[0172] Lが塩素原子あるいは臭素原子の場合:化合物(1c-14)を、トリフェニルホスフィン存在下、テトラクロロメタンあるいはテトラブロモメタンでハロゲン化して、化合物(1c-15)を得ることができる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、塩化メチレン、またはこれらの混合溶媒などを用いることができ、テトラクロロメタンあるいはテトラブロモメタンを溶媒として用いることもできる。トリフェニルホスフィン化合物(1c-14)に対して1当量から2当量用いる。テトラクロロメタンあるいはテトラブロモメタンは化合物(1c-14)に対して1当量から溶媒量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は10分間から12時間である。

また、以下の別法(1)、(2)、および(3)に記載の方法で、化合物(1c-14)から化合物(1c-15)を得ることができる。

[0173] 別法(1):化合物(1c-14)を、酸性条件下で化合物(1c-15)に変換することができる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、水、酢酸エチル、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。本反応にはテトラブチルアンモニウム ブロミドなどの相間移動触媒を、化合物(1c-14)に対して0.01から2当量加えることもできる。酸としては、塩酸、臭化水素酸などを用いることができる。良好な収率をえるために、硫酸を加えることもできる。反応温度は0℃から室温であり、反応時間は10分間から12時間である。

[0174] 別法(2):化合物(1c-14)を塩化チオニルと反応させて、化合物(1c-15)を得ることができる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレンなどを用いることができ、塩化チオニルを溶媒として用いることもできる。良好な収率を得るために、本反応には触媒量のピリジンを加えることもできる。塩化チオニルは化合物(1c-14)に対して1当量から溶媒量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は10分間から12時間である。

[0175] 別法(3):化合物(1c-14)をハロゲン化リンと反応させて、化合物(1c-15)を得ることができる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、クロロホルム、などを用いることができる。ハロゲン化リンとしては、オキシ塩化リン、3塩化リン、3臭化リン、などを用いることができる。ハロゲン化リンは化合物(1c-14)に対して0.33当量から3当量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は10分間から12時間である。

[0176] [工程1-33]

本工程は、化合物(1c-15)の脱離基をシアノ基に変換し化合物(1c-16)を得る工程である。良好な結果を得るために、ヨウ化ナトリウムなどの無機塩を化合物(1c-15)に対して1当量から2当量加えても良い。本反応に用いるシアノ化剤としては、シ

アン化ナトリウム、シアン化カリウム、シアン化リチウムなどを用いることができる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、水またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。シアノ化剤は化合物(1c-15)に対して1当量から5当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は30分から48時間である。

[0177] [工程1-34]

本工程は、化合物(1c-16)と塩化ヒドロキシルアンモニウムとを反応させ化合物(1c-17)を得る工程である。本反応に用いる塩基としては、ピリジン、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどを用いることができる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル類、メタノール、エタノール等のアルコール類、N-メチルピロリジノン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ピリジン、水またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。塩化ヒドロキシルアンモニウムは化合物(1c-16)に対して1当量から5当量用いる。塩基は化合物(1c-16)に対して1当量から過剰量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は10分間から48時間である。

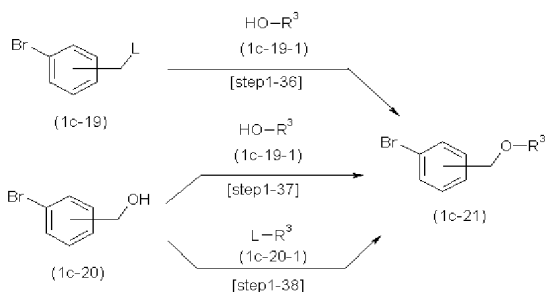
[0178] [工程1-35]

本工程は、化合物(1c-17)とソジウム ナイトライト、塩素源とを反応させて、化合物(1c-18)を得る工程である。本反応に用いる塩素源としては、塩酸、塩化銅などを用いることができる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、

アセトン、塩酸水溶液、水またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。ソジウム ナイトライトは化合物(1c-17)に対して1当量から10当量用いることができる。塩素源は化合物(1c-17)に対して1当量から過剰量用いることができる。反応温度は -40°C から還流温度であり、反応時間は1分から24時間である。

[0179] [製造方法1-3-3]化合物(1c-1)の製造方法-1

[0180] [化35]



[0181] [式中、 R^3 およびLは前記定義と同意義を意味する。]

化合物(1c-19)、化合物(1c-20)、化合物(1c-19-1)および化合物(1c-20-1)は、市販品をそのまま用いることができ、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0182] [工程1-36]

本工程は、化合物(1c-19)と化合物(1c-19-1)を、塩基存在下で反応させて化合物(1c-21)を得る工程である。[工程1-28]と同様の方法で化合物(1c-21)を製造することができる。

[0183] [工程1-37]

本工程は、化合物(1c-20)と有機リン化合物、アゾ試薬、および化合物(1c-19-1)とを反応させて化合物(1c-21)を得る工程である。[工程1-27]と同様の方法で化合物(1c-21)を製造することができる。

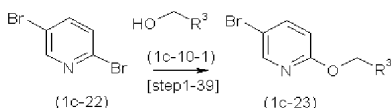
[0184] [工程1-38]

本工程は、化合物(1c-20)と化合物(1c-20-1)とを塩基存在下に反応させて化合物(1c-21)を得る工程である。良好な結果を得るため、触媒量のヨウ化ナトリウムまたはヨウ化カリウム、あるいはテトラブチルアンモニウム ヨーゾドを添加してもよく、また銅触媒を加えて行うこともできる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をあ

る程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、メタノール、エタノールなどアルコール系溶媒、ジメチルスルホキシド、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。塩基としては、ナトリウムハイドライド、カリウム *t*-ブトキシド、ナトリウム エトキシド、ナトリウム メトキシド、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどを用いることができる。銅触媒としては、銅、ヨウ化銅(I)、臭化銅(I)、塩化銅(I)、などを用いることができる。化合物(1c-20-1)は化合物(1c-20)に対して1当量から5当量用いる。塩基は化合物(1c-20)に対して1当量から5当量を用いる。銅触媒は化合物(1c-20)に対して0.01当量から0.3当量用いることができる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は5分から48時間である。

[0185] [製造方法1-3-4]化合物(1c-1)の製造方法-2

[0186] [化36]



[0187] [式中、R³は前記定義と同意義を意味する。]

化合物(1c-22)および化合物(1c-10-1)は、市販品を用いることができ、市販品から公知の方法で製造することもできる。

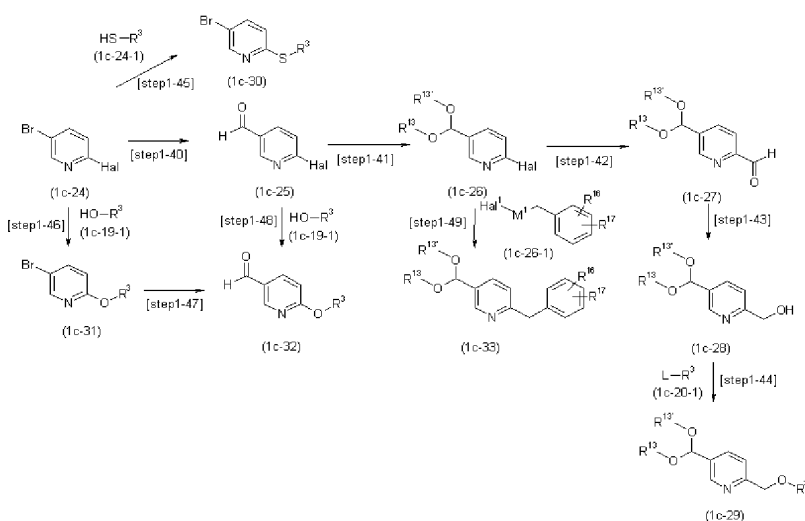
[0188] [工程1-39]

本工程は、化合物(1c-22)と化合物(1c-10-1)とを、塩基存在下で反応させて化合物(1c-23)を得る工程である。本反応は銅触媒を加えて行うこともできる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、メタノール、エタノールなどアルコール系溶媒、ジメチルスルホキシド、またはこれらの混合溶媒などを

用いることができる。塩基としては、水素化ナトリウム、カリウム *t*-ブトキシド、ナトリウム *o*-エトキシド、ナトリウム *m*-メトキシド、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、などを用いることができる。銅触媒としては、銅、ヨウ化銅(I)、臭化銅(I)、塩化銅(I)、などを用いることができる。塩基は化合物(1c-10-1)に対して1当量から5当量用いる。化合物(1c-10-1)は化合物(1c-22)に対して1.0当量から3.0当量用いる。銅触媒は化合物(1c-10-1)に対して0.01当量から1当量用いることができる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分間から48時間である。

[0189] [製造方法1—3—5]化合物(1c-1)、(1c-2)および(1c-6)の製造方法—3

[0190] [化37]



[0191] [式中、Hal、L、 R^3 、 R^{13} および $\text{R}^{13'}$ は前記定義と同意義を意味する。また、 R^{16} および R^{17} はハロゲン基、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基を意味する。Hal¹は塩素原子と臭素原子を意味する。 M^1 はマグネシウム原子と亜鉛原子を意味する。]

化合物(1c-24)、化合物(1c-25)、化合物(1c-19-1)、化合物(1c-20-1)、化合物(1c-24-1)および化合物(1c-26-1)は、市販品をそのまま用いることができ、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0192] [工程1—40]

本工程は、化合物(1c-24)のハロゲン原子を金属原子に置換して有機金属化合物とした後、ホルミル化試薬を作用させて化合物(1c-25)を得る工程である。本工程に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻

害しないものであれば、特に制限はないが、ジエチルエーテルが望ましい。有機金属化合物としては、*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウムなどの塩基を作用させて得られる有機リチウム化合物などを用いることができる。有機リチウム化合物を調製する温度は -100°C から室温であり、好ましくは -78°C から -40°C である。塩基は化合物(1c-24)に対して1当量から1.2当量用いることができ、反応時間は10分間から24時間である。ホルミル化試薬としては、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N*-ホルミルピペリジン、*N*-ホルミルモルホリン、*N*-メチルホルムアニドなどを用いることができる。ホルミル化試薬は化合物(1c-24)に対して1当量から20当量用いることができ、好ましくは1当量から2当量である。有機金属化合物とホルミル化試薬とを反応させる温度は、 -78°C から室温であり、反応時間は5分から24時間である。

[0193] [工程1-41]

本工程は、化合物(1c-25)のホルミル基をアルコール及び酸触媒存在下、アセタールで保護して化合物(1c-26)を得る工程である。本反応に用いるアルコールとしては、メタノール、エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコールなどが望ましい。酸触媒としては、塩酸、硫酸、*p*-トルエンスルホン酸、酢酸、塩化アンモニウム等を用いることができる。本工程に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、メタノール、エタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒などを用いることができる。アルコールは化合物(1c-25)に対して1当量から溶媒量用いる。酸触媒は化合物(1c-25)に対して0.05当量から過剰量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分間から24時間である。

[0194] [工程1-42]

本工程は、化合物(1c-26)のハロゲン原子を金属原子に置換して有機金属化合物とした後、ホルミル化試薬を作用させて化合物(1c-27)を得る工程である。[工程1-15]と同様の方法で化合物(1c-27)を製造することができる。

[0195] [工程1-43]

本工程は、化合物(1c-27)を還元して化合物(1c-28)を得る工程である。本反応に用いる還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウムなどを用いることができる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素溶媒、水またはこれらの混合溶媒などを用いることができ、好ましくは、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用いる場合は、アルコール系溶媒、水素化アルミニウムリチウム等の還元剤を用いる場合はエーテル系溶媒が望ましい。還元剤は化合物(1c-27)に対して0.25当量から4当量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は5分から24時間である。

[0196] [工程1-44]

本工程は、化合物(1c-28)と化合物(1c-20-1)とを塩基存在下に反応させて化合物(1c-29)を得る工程である。[工程1-38]と同様の方法で化合物(1c-29)を得ることができる。

[0197] [工程1-45]

本工程は、化合物(1c-24)と化合物(1c-24-1)とを、塩基存在下で反応させて化合物(1c-30)を得る工程である。[工程1-39]と同様の方法で化合物(1c-30)を製造することができる。

[0198] [工程1-46]

本工程は、化合物(1c-24)と化合物(1c-19-1)とを、塩基存在下で反応させて化合物(1c-31)を得る工程である。[工程1-39]と同様の方法で化合物(1c-31)を製造することができる。

[0199] [工程1-47]

本工程は、化合物(1c-31)のハロゲン原子を金属原子に置換することにより有機金属化合物とした後、ホルミル化剤と反応させて化合物(1c-32)を得る工程である。[工程1-15]と同様の方法で化合物(1c-32)を製造することができる。

[0200] [工程1-48]

本工程は、化合物(1c-25)と化合物(1c-19-1)とを、塩基存在下で反応させて化合物(1c-32)を得る工程である。[工程1-39]と同様の方法で化合物(1c-32)を製造することができる。

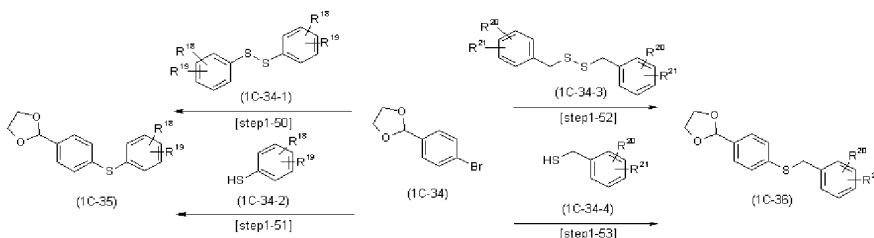
[0201] [工程1-49]

本工程は、化合物(1c-26)と化合物(1c-26-1)をニッケル触媒存在下に反応させて化合物(1c-33)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒が好ましい。ニッケル触媒としては1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパンニッケル(II)クロリド、ビス(トリフェニルホスフィン)ニッケル(II)クロリド、1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタンニッケル(II)クロリド、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンニッケル(II)クロリドなどを用いることができる。化合物(1c-26-1)は化合物(1c-26)に対して1当量から2当量用い、ニッケル触媒は化合物(1c-26)に対して0.02当量から0.2当量用いる。反応温度は-10℃から80℃であり、反応時間は30分から12時間である。

また、M¹が亜鉛原子である場合、化合物(1c-26-1)は以下のようにして系内で調製して反応に用いることができる。ハロゲン化ベンジルと活性化された亜鉛を用いて化合物(1c-26-1)を系内で合成して、[工程1-49]の反応を行うことができる。この場合、活性化された亜鉛はハロゲン化ベンジルに対して、1当量から1.3当量用いる。化合物(1c-26-1)を得る反応温度は-10℃から室温であり、好ましくは-5℃から10℃であり、反応時間は1時間から10時間である。

[0202] [製造方法1-3-6]化合物(1c-2)の製造方法-1

[0203] [化38]



[0204] [式中、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} および R^{21} はハロゲン、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基を意味する。]

化合物(1c-34)、化合物(1c-34-1)、化合物(1c-34-2)、化合物(1c-34-3)および化合物(1c-34-4)は、市販品をそのまま用いることができ、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0205] [工程1-50]

本工程は化合物(1c-34)のハロゲン原子を金属原子に置換して有機金属化合物とした後、化合物(1c-34-1)を反応させて化合物(1c-35)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒が好ましい。有機金属化合物としては、*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム、リチウム ジイソプロピルアミドなどの塩基を作用させて得られる有機リチウム化合物などを用いることができる。有機リチウム化合物を調製する温度は、 -78°C から室温であり、好ましくは、 -78°C から -40°C であり、塩基は化合物(1c-34)に対して1当量から1.5当量を使用し、反応時間は30分間から24時間である。化合物(1c-34-1)は、化合物(1c-34)に対して1当量から2当量を用いる。有機金属化合物と化合物(1c-34-1)を反応させる温度は -78°C から室温であり、反応時間は5分間から12時間である。

[0206] [工程1-51]

本工程は化合物(1c-34)と化合物(1c-34-2)とを塩基存在下で反応させて化合物(1c-35)を得る工程である。

本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、*N*、*N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリジンなどのアミド系溶媒、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、ジメチルスルホキシド、または、これらの混合溶媒などを用いることができる。塩基としては、水素化ナトリウム、カリウム *t*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどを用

いることができる。塩基は化合物(1c-34)に対して1当量から5当量を用いる。化合物(1c-34-2)は化合物(1c-34)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は5分間から24時間である。

[0207] [工程1-52]

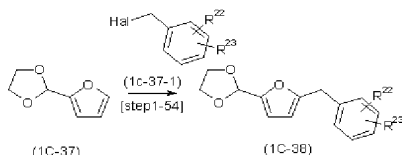
本工程は化合物(1c-34)のハロゲン原子を金属原子に置換して有機金属化合物とした後、化合物(1c-34-3)を反応させて化合物(1c-36)を得る工程である。[工程1-50]と同様の方法で化合物(1c-36)を製造することができる。

[0208] [工程1-53]

本工程は化合物(1c-34)と化合物(1c-34-4)とを塩基存在下で反応させて化合物(1c-36)を得る工程である。[工程1-51]と同様の方法で化合物(1c-36)を製造することができる。

[0209] [製造方法1-3-7]化合物(1c-2)の製造方法-2

[0210] [化39]



[0211] [式中、Halは前記定義と同意義を意味する。R²²およびR²³はハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基を意味する。]

化合物(1c-37)および化合物(1c-37-1)は、市販品をそのまま用いることができ、市販品から公知の方法で製造することもできる。

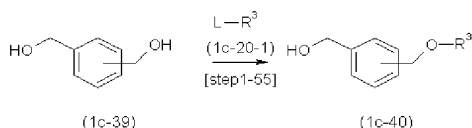
[0212] [工程1-54]

本工程は化合物(1c-37)の5位の水素原子を金属原子で置換して有機金属化合物とした後、化合物(1c-37-1)と反応させて化合物(1c-38)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒が好ましい。有機金属化合物としては、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、リチウム ジイソプロピルアミドなどの塩基を作用させて得られる有機リチウム化合物などを用いることができる。有機リチウム化

化合物を調製する温度は、 -78°C から室温であり、好ましくは、 -78°C から -40°C であり、塩基は化合物(1c-37)に対して1当量から1.5当量を使用し、反応時間は30分から24時間である。化合物(1c-37-1)は、化合物(1c-37)に対して1当量から2当量を用いる。有機金属化合物と化合物(1c-37-1)を反応させる温度は -78°C から室温であり、反応時間は5分から12時間である。

[0213] [製造方法1-3-8]化合物(1c-3)の製造方法-1

[0214] [化40]



[0215] 〔式中、 R^3 およびLは前記定義と同意義を意味する。〕

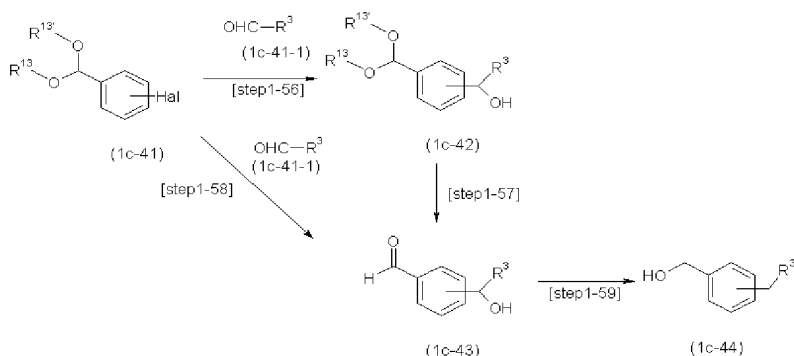
化合物(1c-39)および化合物(1c-20-1)は、市販品を用いることができ、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0216] [工程1-55]

本工程は、化合物(1c-39)と化合物(1c-20-1)とを反応させて化合物(1c-40)を得る工程である。化合物(1c-20-1)は化合物(1c-39)に対して0.2から1.0当量用いて、[工程1-38]と同様の方法で化合物(1c-40)を製造することができる。

[0217] [製造方法1-3-9]化合物(1c-3)の製造方法-2

[0218] [化41]



[0219] [式中、 R^3 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ および Hal は前記定義と同意義を意味する。]

化合物(1c-41)および化合物(1c-41-1)は、市販品をそのまま用いることがで

き、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0220] [工程1-56]

本工程は、化合物(1c-41)のハロゲン原子を金属原子に置換して有機金属化合物とし、次いで化合物(1c-41-1)を反応させて化合物(1c-42)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、などの芳香族炭化水素系溶媒、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。化合物(1c-41)を有機金属化合物に変換する試薬としては、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、エチルマグネシウム ブロミド、エチルマグネシウム クロリド、イソプロピルマグネシウム クロリド、マグネシウム、亜鉛、などを用いることができる。化合物(1c-41)を有機金属化合物に変換する試薬は、化合物(1c-41)に対して1当量から3当量用いる。化合物(1c-41-1)は、化合物(1c-41)に対して1当量から2当量用いる。化合物(1c-41)を有機金属化合物に変換する反応における反応温度は-78℃から還流温度であり、反応時間は10分間から12時間である。化合物(1c-41-1)を加える反応における反応温度は-78℃から室温であり、反応時間は10分間から6時間である。

[0221] [工程1-57]

本工程は、化合物(1c-42)のアセタールを脱保護して化合物(1c-43)を得る工程である。[工程1-16]と同様の方法で化合物(1c-43)を製造することができる。

[0222] [工程1-58]

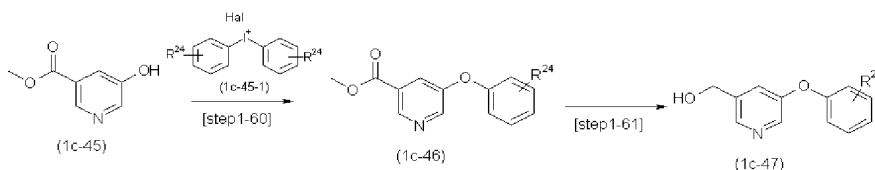
本工程は、化合物(1c-41)と化合物(1c-41-1)とを反応させて化合物(1c-43)を得る工程である。本工程は[工程1-56]と同様の方法で化合物(1c-42)を製造し、次いで、反応系内あるいは後処理の段階で酸を加え、化合物(1c-43)を得ることができる。本反応に用いる酸としては、塩酸、硫酸、臭化水素酸などの無機酸、クエン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸、酸性シリカゲルなどを用いることができる。酸は、化合物(1c-41)に対して触媒量から溶媒量用いることができる。反応温度は0℃から溶媒の還流温度であり、反応時間は5分間から24時間である。

[0223] [工程1-59]

本工程は、化合物(1c-43)を還元して化合物(1c-44)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、などを用いることができる。還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム-塩化アルミニウムを用いることができる。水素化アルミニウムリチウムは化合物(1c-43)に対して2当量から6当量用いる。塩化アルミニウムは化合物(1c-43)に対して2当量から9当量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は10分間から48時間である。

[0224] [製造方法1-3-10]化合物(1c-3)の製造方法-3

[0225] [化42]



[0226] [式中、Halは前記定義と同意義を意味する。R²⁴は水素原子、ハロゲン、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基等を意味する。]

化合物(1c-45)および化合物(1c-45-1)は、市販品を用いることができ、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0227] [工程1-60]

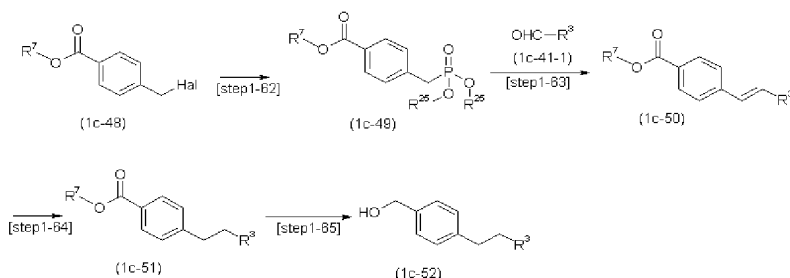
本工程は、化合物(1c-45)と化合物(1c-45-1)とを反応させて化合物(1c-46)を得る工程である。例えば、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、例えば、カリウム t-ブトキシド等の塩基存在下、化合物(1c-45)と化合物(1c-45-1)とを反応させることにより化合物(1c-46)を得ることができる。化合物(1c-45-1)は化合物(1c-45)に対して、1当量から1.5当量用いる。塩基は化合物(1c-45)に対して、1当量から1.5当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は30分間から24時間である。

[0228] [工程1-61]

本工程は、化合物(1c-46)のカルボン酸エステルを還元して化合物(1c-47)を得る工程である。[工程1-4]と同様の方法で化合物(1c-47)を製造することができる。

[0229] [製造方法1-3-11]化合物(1c-3)の製造方法-4

[0230] [化43]



[0231] [式中、 R^3 、 R^7 およびHalは前記定義と同意義を意味する。また、 R^{25} は C_{1-6} アルキル基を意味する。]

化合物(1c-48)および化合物(1c-41-1)は、市販品をそのまま用いるか市販品から公知の方法で製造することができる。

[0232] [工程1-62]

本工程は、化合物(1c-48)のハロゲン原子をリン原子に置換して化合物(1c-49)を得る工程である。本反応は化合物(1c-48)とトリアルキルホスファイトを溶媒中もしくは無溶媒で混合し、加熱することによって行う。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒もしくはこれらの混合溶媒を用いることができる。トリアルキルホスファイトは化合物(1c-48)に対して1当量から1.2当量加える。反応温度は100℃から150度であり、反応時間は30分から2時間である。

[0233] [工程1-63]

本工程は化合物(1c-49)に塩基を作用させたのち化合物(1c-41-1)を反応させ化合物(1c-50)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、N,N-

ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒またはこれらの混合溶媒を用いることができる。塩基としては水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの金属水素化物やナトリウム メトキシド、カリウムt-ブトキシドなどの金属アルコラートなどを適宜用いることができる。化合物(1c-41-1)は化合物(1c-49)に対して1当量から2当量加える。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は30分から12時間である。

[0234] [工程1-64]

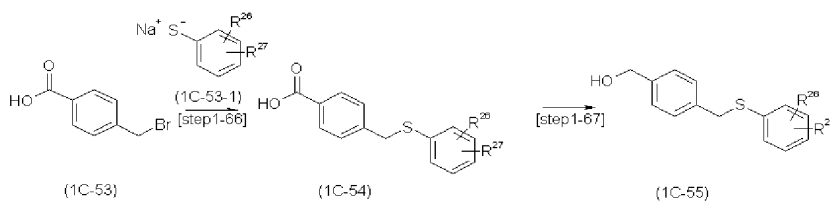
本工程は化合物(1c-50)の二重結合を水素化して、化合物(1c-51)に導く工程である。本工程は化合物(1c-50)を溶媒中、水素雰囲気下、金属触媒を用いて水素添加を行う反応である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、酢酸エチルなどのエステル系溶媒またはこれらの混合溶媒を用いることができる。金属触媒としては酸化パラジウム(II)、水酸化パラジウム、酸化白金(IV)、ラネーニッケルなどを用いることができる。金属触媒は、化合物(1c-50)に対して触媒量から過剰量用いる。反応温度は、室温から80℃であり、反応時間は5分間から24時間であり、反応気圧は1気圧から4気圧である。

[0235] [工程1-65]

本工程は化合物(1c-51)のエステル基を還元してアルコール体(1c-52)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、エーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系の溶媒もしくはこれらの混合溶媒を用いることができる。還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウムなどを用いることができる。還元剤は化合物(1c-51)に対して0.5当量から2当量加える。反応温度は-20℃から溶媒の還流温度であり、反応時間は10分間から24時間である。

[0236] [製造方法1-3-12]化合物(1c-3)の製造方法-5

[0237] [化44]



[0238] [式中、R²⁶およびR²⁷はハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基を意味する。]

化合物(1c-53)、化合物(1c-53-1)は、市販品をそのまま用いることができ、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0239] [工程1-66]

本工程は化合物(1c-53)と化合物(1c-53-1)とを反応させて化合物(1c-54)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、エタノール、メタノールなどのアルコール系溶媒などを用いることができる。化合物(1c-53-1)は化合物(1c-53)に対して1当量から2当量用いる。反応温度は還流温度であり、反応時間は30分間から12時間である。

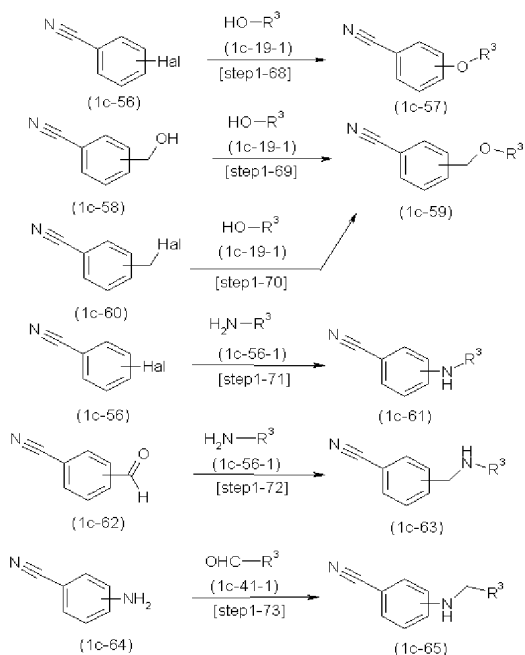
[0240] [工程1-67]

本工程は化合物(1c-54)を還元して化合物(1c-55)を得る工程である。

[工程1-4]と同様の方法で化合物(1c-55)を製造することができる。

[0241] [製造方法1-3-13]化合物(1c-4)の製造方法-1

[0242] [化45]



[0243] [式中、 R^3 およびHalは前記定義と同意義を意味する。]

化合物(1c-56)、化合物(1c-58)、化合物(1c-60)、化合物(1c-62)、化合物(1c-64)、化合物(1c-19-1)、化合物(1c-41-1)および化合物(1c-56-1)は、市販品をそのまま用いることができ、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0244] [工程1-68]

本工程は、塩基存在下、化合物(1c-56)と化合物(1c-19-1)とを反応させて化合物(1c-57)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、メタノール、エタノールなどアルコール系溶媒、ジメチルスルホキシド、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。塩基としては、ナトリウムハイドライド、カリウムt-ブトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどを用いることができる。塩基は化合物(1c-19-1)に対して1当量から5当量を用いる。化合物(1c-19-1)は化

合物(1c-56)に対して1当量から溶媒量を用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は30分間から48時間である。

[0245] [工程1-69]

本工程は、化合物(1c-58)と化合物(1c-19-1)を反応させて化合物(1c-59)を得る工程である。[工程1-37]と同様の方法で化合物(1c-59)を製造することができる。

[0246] [工程1-70]

本工程は、化合物(1c-60)と化合物(1c-19-1)を反応させて化合物(1c-59)を得る工程である。[工程1-36]と同様の方法で化合物(1c-59)を製造することができる。

[0247] [工程1-71]

本工程は、化合物(1c-56)と化合物(1c-56-1)をパラジウム触媒存在下で反応させて化合物(1c-61)を得る工程である。良好な結果を得るため、ホスフィン配位子を反応系中に加えることもできる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。パラジウム触媒としては、パラジウム(I)アセテート、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ジクロロビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)、ビス(トリ-*t*-ブチルホスフィン)パラジウム(0)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、パラジウム(0)ペンタジエノン、などを用いることができる。ホスフィン配位子としては、トリフェニルホスフィン、トリ-*o*-トリルホスフィン、トリ-*t*-ブチルホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン、2-ジシクロヘキシルホスフィノビフェニル、2-*t*-ブチルホスフィノビフェニル、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル(BINAP)、などを用いることができる。塩基としては、ナトリウム *t*-ブトキシド、炭酸セシウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、などを用いることができる。化合

物(1c-56-1)は化合物(1c-56)に対して1当量から過剰量用いる。パラジウム触媒は化合物(1c-56)に対して0.01当量から0.3当量用いる。ホスフィン配位子は化合物(1c-56)に対して0.01当量から1.2当量用いる。塩基は化合物(1c-56)に対して1当量から4当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は30分間から72時間である。

[0248] [工程1-72]

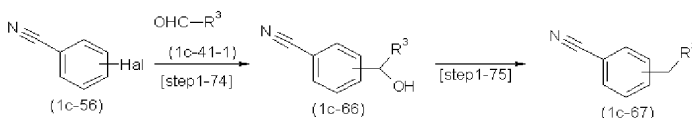
本工程は、化合物(1c-62)と化合物(1c-56-1)を反応させて還元的アミノ化を行い、化合物(1c-63)を得る工程である。反応を促進するために酢酸を添加してもよい。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、塩化メチレン、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、2-ピコリン-ボラン、などを用いることができる。化合物(1c-56-1)は化合物(1c-62)に対して1当量から2当量用いる。還元剤は化合物(1c-62)に対して0.5当量から2当量用いる。酢酸を加える場合酢酸は化合物(1c-62)に対して触媒量から溶媒量加える。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分間から24時間である。

[0249] [工程1-73]

本工程は、化合物(1c-64)と化合物(1c-41-1)を反応させて還元的アミノ化を行い、化合物(1c-65)を得る工程である。[工程1-72]と同様の方法で化合物(1c-65)を製造することができる。

[0250] [製造方法1-3-14]化合物(1c-4)の製造方法-2

[0251] [化46]



[0252] [式中、R³およびHalは前記定義と同意義を意味する。]

化合物(1c-56)および化合物(1c-41-1)は、市販品をそのまま用いることがで

き、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0253] [工程1-74]

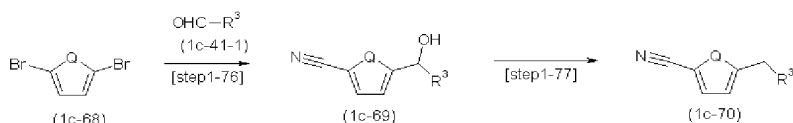
本工程は、化合物(1c-56)と化合物(1c-41-1)とを反応させて化合物(1c-66)を得る工程である。[工程1-56]と同様の方法で化合物(1c-66)を製造することができる。

[0254] [工程1-75]

本工程は、化合物(1c-66)をヨードトリメチルシランで還元して化合物(1c-67)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、塩化メチレン、などを用いることができ、さらに好ましくは塩化メチレン、アセトニトリルを用いることができる。化合物(1c-66)に対してヨードトリメチルシランを2当量から10当量用い、反応温度は0℃から60℃であり、反応時間は5分間から6時間である。なお、反応に使用するヨードトリメチルシランは市販品を使用してもよく、またヨウ化ナトリウムとクロロトリメチルシランをアセトニトリル中室温で反応させて使用時に調製して使用しても良い。

[0255] [製造方法1-3-15]化合物(1c-4)の製造方法-3

[0256] [化47]



[0257] [式中、R³は前記定義と同意義を意味し、Qは硫黄原子および酸素原子を意味する。]

化合物(1c-68)および化合物(1c-41-1)は、市販品をそのまま用いることができ、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0258] [工程1-76]

本工程は、化合物(1c-68)の1つの臭素原子を、有機金属試薬を用いてアニオンとした後、化合物(1c-41-1)と反応させ、次いで、同一容器中で、化合物(1c-68)のもう一方の臭素原子を、さらに有機金属試薬を加えてアニオンとした後、シアノ化剤と反応させて、化合物(1c-69)を得る工程である。本反応に用いる溶媒として

は、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、などの芳香族炭化水素系溶媒、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。有機金属試薬としては、*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、などを用いることができる。シアノ化剤としては、好ましくは

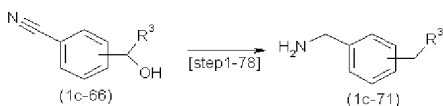
-トルエンスルホニルシアニドを用いることができる。有機金属試薬は化合物(1c-68)に対してトータル2当量から3当量用いる。(1c-41-1)は化合物(1c-68)に対して1当量から1.5当量用いる。シアノ化剤は化合物(1c-68)に対して1当量から1.5当量用いる。反応温度は-78℃から室温であり、反応時間は10分間から24時間である。

[0259] [工程1-77]

本工程は、化合物(1c-69)を還元して化合物(1c-70)を得る工程である。[工程1-75]と同様の方法で化合物(1c-70)を製造することができる。

[0260] [製造方法1-3-16]化合物(1c-5)の製造方法-1

[0261] [化48]



[0262] [式中、R³は前記定義と同意義を意味する。]

化合物(1c-66)は、市販品から公知の方法で製造することもでき、[工程1-74]に記載の方法を用いて製造することができる。

[0263] [工程1-78]

本工程は、化合物(1c-66)を還元して化合物(1c-71)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、などを用いることができる。還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム-塩化アルミニウムを用いることができる。水素化アルミニウムリチウムは化合物(1c-66)に対して3当量から8当量用いる。塩化アルミニウムは化合物(1c-66)に対して3当量から10当量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は10分間から48時

間である。

[0264] [製造方法1-3-17]化合物(1c-5)の製造方法-2

[0265] [化49]



[0266] [式中、 R^3 およびQは前記定義と同意義を意味する。]

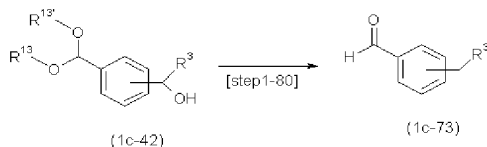
化合物(1c-69)は、市販品から公知の方法で製造することもでき、[工程1-76]に記載の方法を用いて製造することができる。

[0267] [工程1-79]

本工程は、化合物(1c-69)を還元して化合物(1c-72)を得る工程である。[工程1-78]と同様の方法で化合物(1c-72)を製造することができる。

[0268] [製造方法1-3-18]化合物(1c-6)の製造方法-1

[0269] [化50]



[0270] [式中、 R^3 、 R^{13} および $R^{13'}$ は前記定義と同意義を意味する。]

化合物(1c-42)は、市販品から公知の方法で製造することもでき、[工程1-56]に記載の方法を用いて製造することができる。

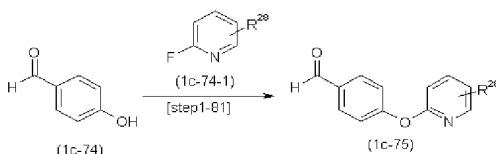
[0271] [工程1-80]

本工程は、化合物(1c-42)にヨードトリメチルシランを作用させ還元とアセタールの脱保護を同時に行い、化合物(1c-73)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、塩化メチレン、などを用いることができ、さらに好ましくは塩化メチレン、アセトニトリルを用いることができる。ヨードトリメチルシランは化合物(1c-42)に対して2当量から10当量用いる。反応温度は0℃から60℃であり、反応時間は5分間から6時間である。なお、反応に使用するヨードトリメチルシランは市販品を使用してもよく、ま

たナトリウム ヨーダイドとクロロトリメチルシランをアセトニトリル中室温で反応させて使用時に調製して使用してもよい。

[0272] [製造方法1—3—19]化合物(1c-6)の製造方法—2

[0273] [化51]



[0274] [式中、 R^{28} はハロゲンあるいは C_{1-6} アルキル基を意味する。]

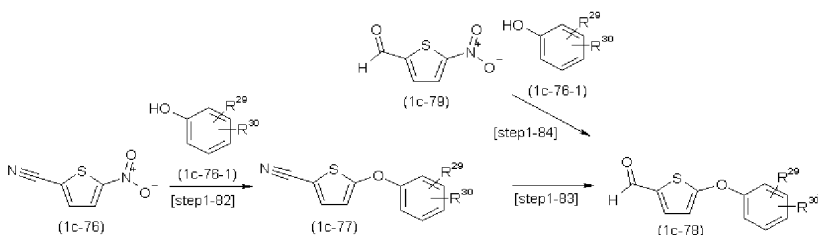
化合物(1c-74)および化合物(1c-74-1)は、市販品をそのまま用いることができ、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0275] [工程1—81]

本工程は化合物(1c-74)と化合物(1c-74-1)とを塩基存在下に反応させて化合物(1c-75)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、ジメチルスルホキシド、あるいはこれらの混合溶媒などを用いることができる。塩基としては、ナトリウム ハイドライド、カリウム t-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、などを用いることができる。化合物(1c-74)は化合物(1c-74-1)に対して0.5当量から2当量用いる。塩基は化合物(1c-74-1)に対して0.5当量から5当量用いる。反応温度は100℃から170℃であり、反応時間は30分から12時間である。

[0276] [製造方法1—3—20]化合物(1c-6)の製造方法—3

[0277] [化52]



[0278] [式中、 R^{29} および R^{30} はハロゲン、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基を意味する。]

化合物(1c-76)、化合物(1c-79)および化合物(1c-76-1)は、市販品をそのまま用いることができ、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0279] [工程1-82]

本工程は化合物(1c-76)と化合物(1c-76-1)とを塩基存在下に反応させて化合物(1c-77)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、ジメチルスルホキシド、あるいはこれらの混合溶媒などを用いることができる。塩基としては、水素化ナトリウム、カリウム t-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、などを用いることができる。化合物(1c-76-1)は化合物(1c-76)に対して1当量から2当量用いる。塩基は化合物(1c-76)に対して2当量から3当量用いる。反応温度は室温から80℃であり、反応時間は30分から72時間である。

[0280] [工程1-83]

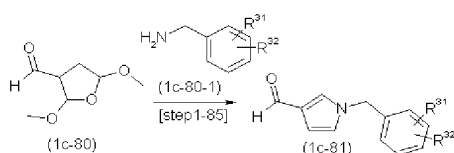
本工程は化合物(1c-77)のシアノ基を還元して化合物(1c-78)を得る工程である。[工程1-18]と同様の方法で化合物(1c-78)を製造することができる。

[0281] [工程1-84]

本工程は化合物(1c-79)と化合物(1c-76-1)とを塩基存在下に反応させて化合物(1c-78)を得る工程である。[工程1-82]と同様の方法で化合物(1c-78)を得ることができる。

[0282] [製造方法1-3-21]化合物(1c-6)の製造方法-4

[0283] [化53]



[0284] [式中、 R^{31} および R^{32} はハロゲン、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基を意味する。]

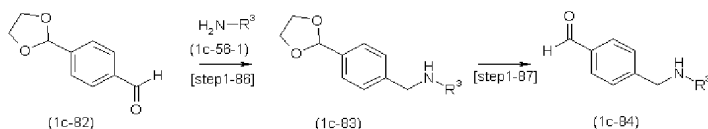
化合物(1c-80)および化合物(1c-80-1)は、市販品をそのまま用いることができ、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0285] [工程1-85]

本工程は化合物(1c-80)と化合物(1c-80-1)とを反応させて化合物(1c-81)を得る工程である。溶媒としては、酢酸などが用いられる。化合物(1c-80-1)は化合物(1c-80)に対して1当量用いる。反応温度は50℃から110℃であり、反応時間は5分間から1時間である。

[0286] [製造方法1-3-22]化合物(1c-6)の製造方法-5

[0287] [化54]



[0288] [式中、 R^3 は前記定義と同意義を意味する。]

化合物(1c-82)および化合物(1c-56-1)は、市販品をそのまま用いることができ、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0289] [工程1-86]

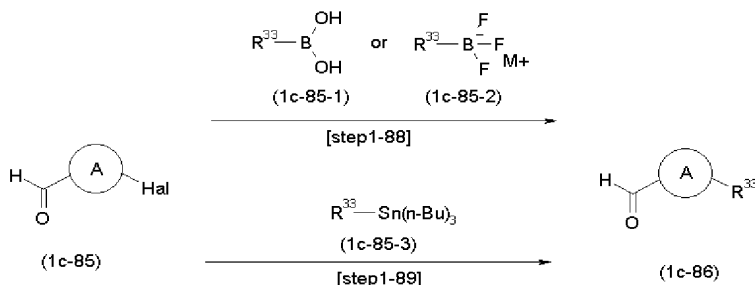
本工程は化合物(1c-82)と化合物(1c-56-1)とを反応させて還元的アミノ化を行い、化合物(1c-83)を得る工程である。[工程1-72]と同様の方法で化合物(1c-83)を製造することができる。

[0290] [工程1-87]

本工程は化合物(1c-83)のアセタールに酸を作用させて脱保護して化合物(1c-84)を得る工程である。[工程1-16]と同様の方法で化合物(1c-84)を製造することができる。

[0291] [製造方法1-3-23]化合物(1c-6)の製造方法-6

[0292] [化55]



[0293] [式中、環A、Halは前記定義と同意義を意味する。R³³は、それぞれ置換基群 α^1 から選ばれる置換基を1個または2個有していてもよい、C₁₋₆ アルキル基、C₃₋₈ シクロアルキル基、C₆₋₁₀ アリール基、または5もしくは6員環ヘテロアリール基を意味する。M⁺はカリウムカチオンおよびナトリウムカチオンを意味する。

[置換基群 α^1]

シアノ基、C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルコキシカルボニル基、C₃₋₈ シクロアルキル基]

化合物(1c-85)、化合物(1c-85-1)、化合物(1c-85-2)および化合物(1c-85-3)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0294] [工程1-88]

本工程は、化合物(1c-85)を化合物(1c-85-1)あるいは化合物(1c-85-2)とパラジウム触媒および塩基存在下で反応させて化合物(1c-86)を得る工程である。良好な結果を得るため、塩化リチウムなどの無機塩、テトラブチルアンモニウムクロリドなどのアンモニウム塩、あるいはホスフィン配位子を加えることもできる。本反応は窒素ガス、アルゴンガス等の不活性ガス雰囲気下で行うことができる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、ジメチルスルホキシド、水、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。パラジウム触媒としては、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)

)、パラジウム カーボン、ビス(トリ-*t*-ブチルホスフィン)パラジウム(0)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノフェロセン)ジクロロパラジウム(II)などを用いることができる。ホスフィン配位子としてはトリフェニルホスフィン、トリ-*o*-トリルホスフィン、トリ-*t*-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル、2-ジ-*t*-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル、2-ジ-*t*-ブチルホスフィノビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N, N-ジメチルアミノ)ビフェニル、2-ジ-*t*-ブチルホスフィノ-2'-(N, N-ジメチルアミノ)ビフェニル、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、1, 4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタンなどを用いることができる。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化バリウム、水酸化カリウムなどを使用することができる。化合物(1c-85-1)あるいは化合物(1c-85-2)は化合物(1c-85)に対して1当量から3当量用いる。パラジウム触媒は化合物(1c-85)に対して0.01当量から0.25当量用いる。ホスフィン配位子は化合物(1c-85)に対して0.01当量から1当量用いる。塩化リチウムなどの無機塩、あるいはテトラブチルアンモニウム クロリドなどのアンモニウム塩は、0.5当量から2当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分間から72時間である。

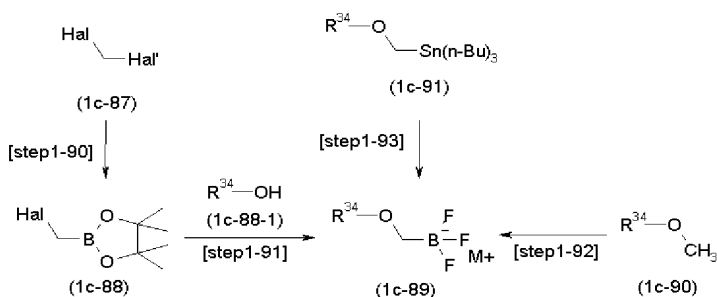
[0295] [工程1-89]

本工程は、化合物(1c-85)を化合物(1c-85-3)とパラジウム触媒下で反応させて化合物(1c-86)を得る工程である。良好な結果を得るため、塩化リチウムなどの無機塩、テトラブチルアンモニウム クロリドなどのアンモニウム塩、ホスフィン配位子、あるいは銅試薬を加えることもできる。本反応は窒素ガス、アルゴンガス等の不活性ガス雰囲気下で行うことができる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、トルエン、キ

シレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、ジメチルスルホキシド、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。パラジウム触媒としては、パラジウム(II)アセテート、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ジクロロビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)、ビス(トリ-*t*-ブチルホスフィン)パラジウム(0)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノフェロセン)ジクロロパラジウム(II)などを用いることができる。ホスフィン配位子としては、トリフェニルホスフィン、トリ-*o*-トリルホスフィン、トリ-*t*-ブチルホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセンなどを用いることができる。銅試薬としては、ヨウ化銅(I)、臭化銅(I)、塩化銅(I)、などを用いることができる。化合物(1c-85-3)は化合物(1c-85)に対して1当量から3当量用いる。パラジウム触媒は化合物(1c-85)に対して0.01当量から0.25当量用いる。ホスフィン配位子は化合物(1c-85)に対して0.01当量から1当量用いる。銅試薬は化合物(1c-85)に対して0.1当量から3当量用いる。塩化リチウムなどの無機塩、あるいはテトラブチルアンモニウムクロリドなどのアンモニウム塩は、0.5当量から2当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分間から72時間である。

[0296] [製造方法1-3-24]化合物(1c-85-2)の製造方法

[0297] [化56]



[0298] [式中、HalおよびHal'はそれぞれ独立して、ハロゲン原子を意味する。R³⁴は、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基を意味する。M⁺はカリウムカチオンおよびナトリウムカチオンを意味する。]

化合物(1c-87)、化合物(1c-88-1)、化合物(1c-90)およびは化合物(1c

ー91)、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。化合物(1c-91)は、市販品をそのまま用いることができ、市販品から公知の方法(例えば、WO2005/033079 A1, 82-84ページ. 等)で製造することができる。

[0299] [工程1-90]

本工程は、有機金属試薬と化合物(1c-87)との反応により生成するアニオン化した化合物とボロン酸エステルとを反応させ、続いて酸を加えることにより反応混合物を中和し、最後にピナコール等のジオールと反応させ化合物(1c-88)を製造する工程である。本反応は、化合物(1c-87)とボロン酸エステルとの混合物に有機金属試薬を加え、化合物(1c-87)のアニオンの生成と同時にボロン酸エステルと反応させることもできる。本反応は、窒素、アルゴン等の不活性気体の気流下または雰囲気下でも行うことができる。化合物(1c-87)としては、例えばクロロヨードメタン、ジブロモメタン、ブロモヨードメタン等を用いることができる。好ましくはクロロヨードメタン、ジブロモメタンである。本反応に用いる溶剤としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、メチルtert-ブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジシクロペンチルエーテル等のエーテル系溶剤、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶剤、ヘプタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶剤またはこれらの混合溶剤等を用いることができ、好適には、テトラヒドロフランである。上記ボロン酸エステルとは、例えば、トリメチルボレート、トリイソプロピルボレート等を意味するが、好ましくは、トリイソプロピルボレートである。上記有機金属試薬とは、例えば、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム等を意味するが、好ましくは、n-ブチルリチウムである。上記酸とは、例えば、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸-酢酸エチル溶液、塩酸-メタノール溶液等を意味するが、好ましくは、メタンスルホン酸、塩酸-酢酸エチル溶液である。ボロン酸エステルは化合物(1c-87)に対して0.8~1.2当量を用いることができるが、好適には、0.9~1当量を用いることができる。上記有機金属試薬は、化合物(1c-87)に対して0.8~1.2当量を用いることができるが、好適

には、0.8～1当量を用いることができる。化合物(1c-87)と有機金属試薬から-78℃で調製したアニオン化した化合物と、ボロン酸エステルとの混合物を、下記温度にて1～3時間攪拌する。下記温度にて当該混合物を中和後、続いてピナコールを加え、下記反応温度にて10～60分間攪拌する。

[アニオン化した化合物とボロン酸エステルとの反応での反応温度]

アニオン化した化合物とボロン酸エステルとの混合物を0℃～室温、より好適には、室温で攪拌する。

[中和反応とジオールとの反応での反応温度]

中和反応およびジオールの添加時の温度は、-20℃～室温であり、より好適には、0℃である。ジオール添加後の温度は、0℃～室温であり、より好適には、室温である。

[0300] [工程1-91]

本工程は、溶剤中、塩基と化合物(1c-88-1)との反応により生成するアニオン化した化合物と化合物(1c-88)とを反応させ、続いてハイドロゲンフルオリド塩(ポタシウム ハイドロゲンフルオリドまたはソジウム ハイドロゲンフルオリド等)と反応させることにより化合物(1c-89)を製造する工程である。本工程はヨウ化カリウム、ヨウ化テトラブチルアンモニウム等のヨウ素化合物を触媒量加えて行うこともできる。本反応は、窒素、アルゴン等の不活性気体の気流下または雰囲気下でも行うことができる。本反応に用いる溶剤としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、メチル-tert-ブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジシクロペンチルエーテル等のエーテル系溶剤、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶剤、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン等のアミド系溶剤、ジメチルスルホキシドまたはこれらの混合溶剤等を用いることができ、好適には、テトラヒドロフランまたはN,N-ジメチルホルムアミドである。上記塩基とは、例えば、水素化ナトリウム、ポタシウム ビス(トリメチルシリル)アミド、水素化カリウムを意味するが、好適には、水素化ナトリウムおよびポタシウム ビス(トリメチルシリル)アミドである。化合物(1c-88-1

)は、化合物(1c-88)に対して1～5当量を用いることができ、好適には、2～3当量を用いることができる。上記塩基は、化合物(1c-88)に対して1～5当量を用いることができ、好適には、2～3当量を用いることができる。上記ハイドロゲンフルオリド塩は、化合物(1c-88)に対して2～8当量を用いることができるが、好適には、3～5当量を用いることができる。

反応時間は、好適には、化合物(1c-88-1)のアニオン化反応の際、下記温度にて30～60分間攪拌し、当該混合物に化合物(1c-88)を加えた後、下記温度で1～12時間攪拌する。さらに反応混合物にハイドロゲンフルオリド塩を加えた後、下記温度で10～120分間攪拌する。

[アニオン化反応での反応温度]

塩基の添加時の温度は、0℃～室温であり、より好適には、0℃である。塩基添加後の温度は、0℃～70℃であり、より好適には、室温～50℃である。

[アニオン化した化合物と化合物(1c-88)との反応での反応温度]

化合物(1c-88)の添加時の温度は、0℃～室温であり、より好適には、0℃である。化合物(1c-88)添加後の温度は、室温～100℃であり、より好適には、室温～70℃である。

[ハイドロゲンフルオリド塩を加える反応での反応温度]

試薬の添加時の温度は、0℃～室温であり、より好適には、0℃である。試薬添加後の温度は、0℃～室温であり、より好適には、室温である。

[0301] [工程1-92]

本工程は、有機金属試薬と化合物(1c-90)との反応により生成するアニオン化した化合物とボロン酸エステルとを反応させ、続いてハイドロゲンフルオリド塩(ポタシウム ハイドロゲンフルオリドまたはソジウム ハイドロゲンフルオリド等)とを反応することにより化合物(1c-89)を製造する工程である。本工程は、溶剤中または化合物(1c-90)を溶剤として大量に用い、反応を行うことができる。また、本工程は塩基存在下行うことができる。本工程は、例えば、第5版実験化学講座18(20ページ～23ページ)、Tetrahedron Letters, Vol. 24, No. 31, pp. 3165-3168等、一般に用いられている方法を参考にして行うことができる。本反応は、窒素、アルゴン

等の不活性気体の気流下または雰囲気下でも行うことができる。本反応に用いる溶剤としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、ヘプタン、ヘキサン等の脂肪炭化水素系溶剤等を用いることができる。好適には化合物(1c-90)を溶剤として大量に用いる。上記有機金属試薬とは、*t*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム等を意味するが、好適には、*sec*-ブチルリチウムである。上記塩基とは、ポタシウム *t*-ブトキシド、ポタシウム *sec*-ブトキシド、ポタシウム メトキシド等を意味するが、好適には、ポタシウム *t*-ブトキシドである。化合物(1c-90)と溶剤の混合物に、有機金属試薬を-75~-60℃(好適には-75~-70℃)で加え、次いで、-20~0℃(好適には-10~-5℃)で5~30分間(好適には5~10分間)攪拌する。次いで当該混合物に、ボロン酸エステルを-75~-70℃で加え、その後、当該混合物を10℃~室温(好適には室温)で10~60分間(好適には10~30分間)攪拌する。当該混合物に、ハイドロゲンフルオリド塩を0~5℃で加え、その後、水を同温度で加え、反応混合物を室温に昇温することにより、化合物(1c-89)を得ることができる。好適には、化合物(1c-90)は上記有機金属試薬に対して溶媒量用いる。上記塩基は、上記有機金属試薬に対して好適には、0.6~1当量を用いることができる。上記ボロン酸エステルは、上記有機金属試薬に対して1~2当量を用いることができるが、好適には、1~1.8当量を用いることができる。上記ハイドロゲンフルオリド塩は、上記ボロン酸エステル化合物に対して3~10当量を用いることができるが、好適には、3~5当量を用いることができる。

[0302] [工程1-93]

本工程は、溶剤中、有機金属試薬と化合物(1c-91)との反応により生成するアニオン化した化合物とボロン酸エステル(トリイソプロピルボレート、トリメチルボレート、2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン等)とを反応させ、続いてハイドロゲンフルオリド塩(ポタシウム ハイドロゲンフルオリドまたはソジウム ハイドロゲンフルオリド等)とを反応させることにより化合物(1c-89)を製造する工程である。本反応は、窒素、アルゴン等の不活性気体の気流下または雰囲気下でも行うことができる。本反応に用いる溶剤としては、出発原料をある程度溶解する

ものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、メチル-*t*-ブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジシクロペンチルエーテル等のエーテル系溶剤、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶剤、ヘプタン、ヘキサン等の脂肪炭化水素系溶剤またはこれらの混合溶剤等を用いることができ、好適には、テトラヒドロフランである。上記有機金属試薬とは、例えば、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、メチルリチウム等を意味するが、好適には、*n*-ブチルリチウムである。下記2つの手法で化合物(1c-89)を得ることができる。有機金属試薬と化合物(1c-91)とを反応させて生成するアニオンが不安定な場合等、(i)では反応が困難な場合は(ii)の手法が好ましい。

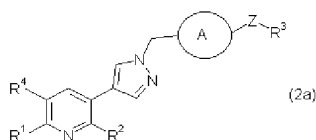
(i)溶剤中、有機金属試薬と化合物(1c-91)とを-75~-60℃(好適には-75~-70℃)で30~120分間(好適には30~60分間)攪拌する。次いで当該混合物に、ボロン酸エステルを-75~-70℃で加え、その後、当該混合物を0℃~室温(好適には0~5℃)で10~120分間(好適には20~80分間)攪拌する。当該混合物に、ハイドロゲンフルオリド塩を0~5℃で加え、その後、水を同温度で加え、反応混合物を室温に昇温することにより、化合物(1c-89)を得ることができる。

(ii)溶剤中、ボロン酸エステルと化合物(1c-89)の混合物に-75~-60℃(好適には-75~-70℃)で有機金属試薬を加え、-75~5℃(好適には0~5℃)で10~120分間(好適には20~60分間)攪拌する。当該混合物に、ハイドロゲンフルオリド塩を0~5℃で加え、その後、水を同温度で加え、反応混合物を室温に昇温することにより、化合物(1c-89)を得ることができる。

上記有機金属試薬は、化合物(1c-91)に対して0.8~1.2当量を用いることができるが、好適には、1当量を用いることができる。上記ボロン酸エステルは、化合物(1c-91)に対して1~2当量を用いることができるが、好適には、1~1.2当量を用いることができる。上記ハイドロゲンフルオリド塩は、化合物(1c-91)に対して3~10当量を用いることができるが、好適には、3~5当量を用いることができる。

[0303] [製造方法2]化合物(2a)の代表的製造方法

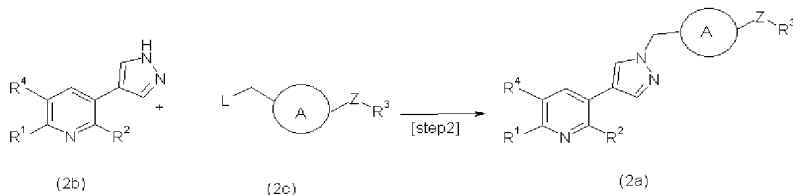
[0304] [化57]



[0305] [式中、環A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 およびZは前記定義と同意義を意味する。]

[製造方法2-1-1]化合物(2a)の製造方法—1

[0306] [化58]



[0307] [式中、環A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 およびZは前記定義と同意義を意味する。]

化合物(2b)は、市販品から公知の方法で製造することができ、実施例中の製造例または[製造方法2-2-1]等に記載の方法で製造することもできる。

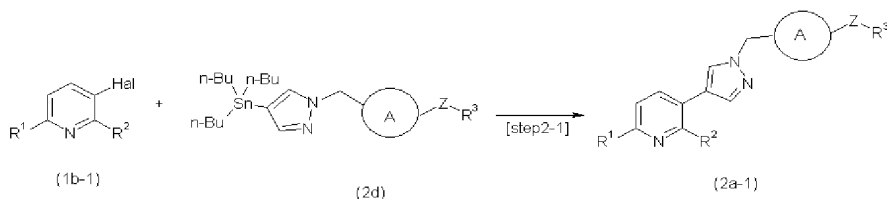
化合物(2c)は、市販品をそのまま用いることができ、市販品から公知の方法で製造することもできる。さらに、実施例中の製造例または[製造方法2-3]等に記載の方法で製造することもできる。

[0308] [工程2]

本工程は、化合物(2b)と化合物(2c)を、塩基存在下で反応させて化合物(2a)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、メタノール、エタノールなどアルコール系溶媒、ジメチルスルホキシド、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。塩基としては、ナトリウム ハイドライド、カリウム t-ブトキシド、ナトリウム エトキシド、トリエチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、などを用いることができる。化合物(2c)は化合物(2b)に対して1当量から5当量用いる。塩基は化合物(2b)に対して1当量から5当量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は10分間から24時間である。

[0309] [製造方法2-1-2]化合物(2a)の製造方法—2

[0310] [化59]

[0311] [式中、環A、R¹、R²、R³、HalおよびZは前記定義と同意義を意味する。]

化合物(1b-1)は、市販品をそのまま用いることができ、市販品から公知の方法で製造することもできる。化合物(2d)は、市販品から公知の方法で製造することができ、実施例中の製造例または[製造方法2-4]等に記載の方法で製造することもできる。

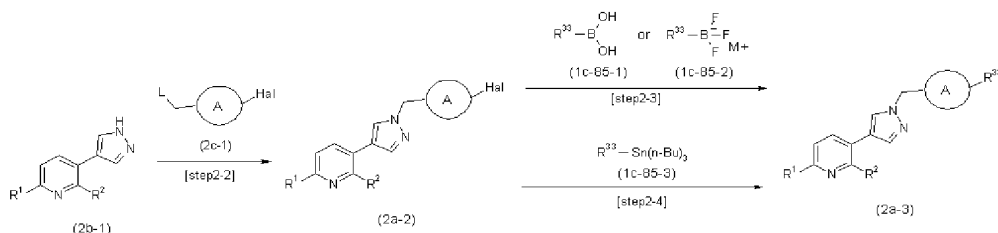
[0312] [工程2-1]

本工程は、化合物(1b-1)を、パラジウム触媒存在下、化合物(2d)と反応させて化合物(2a-1)を得る工程である。良好な結果を得るため、塩化リチウムなどの無機塩、テトラブチルアンモニウム クロリドなどのアンモニウム塩、ホスフィン配位子、あるいは銅試薬を加えることもできる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、ジメチルスルホキシド、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。パラジウム触媒としては、パラジウム(II)アセテート、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ジクロロビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)、ビス(トリ-*t*-ブチルホスフィン)パラジウム(0)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、などを用いることができる。ホスフィン配位子としては、トリフェニルホスフィン、トリ-*o*-トリルホスフィン、トリ-*t*-ブチルホスフィン、などを用いることができる。銅試薬としては、ヨウ化銅(I)、臭化銅(I)、塩化銅(I)、などを用いることができる。化合物(2d)は化合物(1b-1)に対して1当量から3当量用いる。パラジウム触媒は化合物(1b-1)に対して0.01当量から0.3当量用いる。ホスフィン配位子は化合物(1b-1)に対して0.01当量

から1.2当量用いる。銅試薬は化合物(1b-1)に対して0.1当量から3当量用いる。塩化リチウムなどの無機塩、あるいはテトラブチルアンモニウムクロリドなどのアンモニウム塩は化合物(1b-1)に対して、1当量から3当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分間から48時間である。

[0313] [製造方法2-1-3]化合物(2a)の製造方法-3

[0314] [化60]



[0315] [式中、環A、Hal、L、R¹、R²およびR³³は前記定義と同意義を意味する。]

化合物(2b-1)は、市販品から公知の方法で製造することができ、実施例中の製造例または[製造方法2-2-1]等に記載の方法で製造することもできる。化合物(2c-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。化合物(1c-85-1)、(1c-85-2)および(1c-85-3)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0316] [工程2-2]

本工程は、化合物(2b-1)と化合物(2c-1)を、塩基存在下で反応させて化合物(2a-2)を得る工程である。[工程2]と同様の方法で化合物(2a-2)を製造することができる。

[0317] [工程2-3]

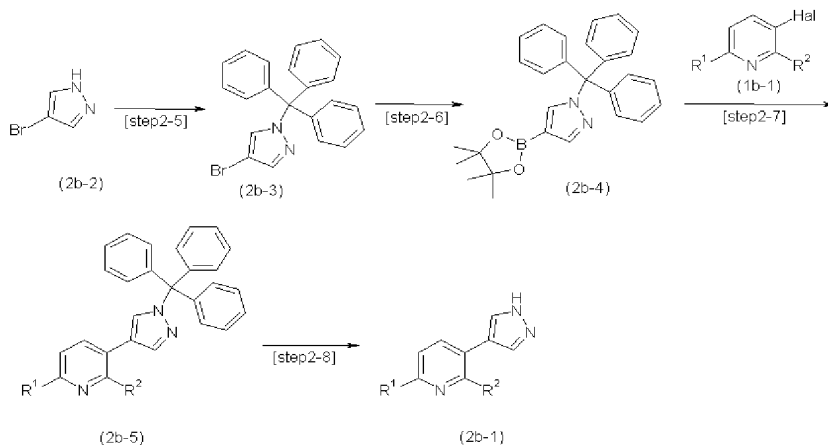
本工程は、化合物(1c-85-1)あるいは化合物(1c-85-2)と化合物(2a-2)をパラジウム触媒および塩基存在下で反応させて化合物(2a-3)を得る工程である。[工程1-88]と同様の方法で化合物(2a-3)を製造することができる。

[0318] [工程2-4]

本工程は、化合物(1c-85-3)と化合物(2a-2)をパラジウム触媒存在下で反応させて化合物(2a-3)を得る工程である。[工程1-89]と同様の方法で化合物(2a-3)を製造することができる。

[0319] [製造方法2-2-1]化合物(2b)の製造方法-1

[0320] [化61]



[0321] [式中、R¹、R²およびHalは前記定義と同意義を意味する。]

化合物(2b-2)は、市販品をそのまま用いることができる。化合物(1b-1)は、市販品をそのまま用いることができ、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0322] [工程2-5]

本工程は、化合物(2b-2)を、塩基存在下でクロロトリフェニルメタンと反応させて、化合物(2b-3)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、ジメチルスルホキシド、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。塩基としては、トリエチルアミン、ナトリウム ハイドライド、カリウム t-ブトキシド、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、などを用いることができる。塩基は化合物(2b-2)に対して1当量から4当量用いる。クロロトリフェニルメタンは化合物(2b-2)に対して1当量から4当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は1時間から24時間である。

[0323] [工程2-6]

本工程は、化合物(2b-3)を、パラジウム触媒および塩基の存在下、ボロン酸誘導体と反応させて化合物(2b-4)を得る工程である。良好な結果を得るため、ホスフィン配位子を加えることもできる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度

溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、などの芳香族炭化水素系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジンなどのアミド系溶媒、ジメチルスルホキシド、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。パラジウム触媒としては、パラジウム(II)アセテート、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ビス(トリ-*t*-ブチルホスフィン)パラジウム(0)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノフェロセン)ジクロロパラジウム(II)、などを用いることができ、より好ましくは、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノフェロセン)ジクロロパラジウム(II)を用いる。塩基としては、酢酸カリウム、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、カリウム フェノキシド、炭酸カリウム、などを用いることができ、より好ましくは酢酸カリウムを用いる。ボロン酸誘導体としては、ビス(ピナコレート)ジボロン、4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]-ジオキサボロラン、などを用いることができる。ホスフィン配位子としては、トリフェニルホスフィン、トリ-*t*-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン、2-ジシクロヘキシルホスフィノビフェニル、などを用いることができる。パラジウム触媒は化合物(2b-3)に対して0.01当量から0.3当量用いる。塩基は化合物(2b-3)に対して1当量から10当量用いる。ボロン酸誘導体は化合物(2b-3)に対して1当量から3.0当量用いる。ホスフィン配位子は化合物(2b-3)に対して0.01当量から1.2当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分から24時間である。

また、以下の別法(1)に記載の方法で、化合物(2b-3)から化合物(2b-4)を得ることができる。

[0324] 別法(1): 化合物(2b-3)の臭素原子を、有機金属試薬を用いてアニオンとした後、ボロン酸エステルと反応させることにより、化合物(2b-4)を得ることができる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、などの芳香族炭化水素系溶媒、

ヘキサン、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。有機金属試薬としては、*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウムなどを用いることができる。ボロン酸エステルとしては、2-メトキシ-4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]-ジオキサボロラン、トリメチルボレート、トリイソプロピルボレート、などを用いることができる。ボロン酸エステルとしてトリメチルボレート、トリイソプロピルボレートを用いる場合に生成する(1-トリフェニルメチル)-ピラゾール-4-イル ボロン酸は、文献(Journal of Heterocyclic Chemistry, Vol. 41, No. 6, 931-939.)に準じて、ボロン酸 ピナコールエステルに変換して、化合物(2b-4)を得ることができる。有機金属試薬は化合物(2b-3)に対して1当量から1.5当量用いる。ボロン酸エステルは化合物(2b-3)に対して1当量から1.5当量用いる。アニオン化反応の反応温度は-90℃から-60℃であり、反応時間は10分間から24時間である。ボロン酸エステルとの反応温度は-78℃から0℃であり、反応時間は10分間から12時間である。

なお、本反応において、ボロン酸エステルとしてトリメチルボレート、トリイソプロピルボレートを用いる場合に生成する(1-トリフェニルメチル)-ピラゾール-4-イル ボロン酸は、[工程2-7]の基質として化合物(2b-4)の替わりに用いることもできる。

[0325] [工程2-7]

本工程は、化合物(2b-4)を、パラジウム触媒および塩基の存在下、化合物(1b-1)と反応させて化合物(2b-5)を得る工程である。良好な結果を得るため、ホスフィン配位子を加えることもできる。また、テトラブチルアンモニウム ブロミド、テトラブチルアンモニウム クロリドなどの4級アンモニウム塩を、化合物(2b-4)に対して0.1から2当量加えることもできる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、などの芳香族炭化水素系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、ジメチルスルホキシド、水、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。パラジウム触媒とし

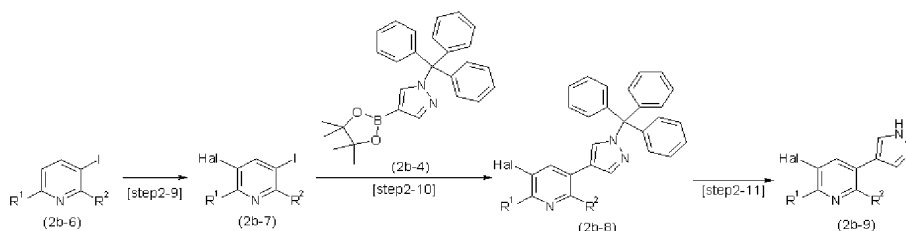
ては、パラジウム(II)アセテート、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ビス(トリ-*t*-ブチルホスフィン)パラジウム(0)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノフェロセン)ジクロロパラジウム(II)、などを用いることができる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、フッ化セシウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、などを用いることができる。ホスフィン配位子としては、トリフェニルホスフィン、トリ-*t*-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン、2-ジシクロヘキシルホスフィノビフェニル、などを用いることができる。パラジウム触媒は化合物(2b-4)に対して0.01当量から0.3当量用いる。塩基は化合物(2b-4)に対して1.5当量から10当量用いる。化合物(1b-1)は化合物(2b-4)に対して1.0当量から3.0当量用いる。ホスフィン配位子は化合物(2b-4)に対して0.01当量から1.2当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分間から24時間である。

[0326] [工程2-8]

本工程は、化合物(2b-5)のトリフェニルメチル基を酸性条件下で脱保護して化合物(2b-1)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、などの芳香族炭化水素系溶媒、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、塩化メチレン、水、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。酸としては塩酸、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸などを用いることができる。酸は化合物(2b-5)に対して2当量から溶媒量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は10分間から24時間である。

[0327] [製造方法2-2-2]化合物(2b)の製造方法-2

[0328] [化62]



[0329] [式中、 R^1 、 R^2 およびHal前記定義と同意義を意味する。]

化合物(2b-6)は、市販品をそのまま用いることができ、市販品から公知の方法で製造することもできる。化合物(2b-4)は[製造方法2-2-1]に記載の方法を用いて製造することができる。

[0330] [工程2-9]

本工程は、化合物(2b-6)のピリジン環上の水素原子をハロゲン原子に置換して化合物(2b-7)を得る工程である。[工程1-11]と同様の方法で化合物(2b-7)を製造することができる。

[0331] [工程2-10]

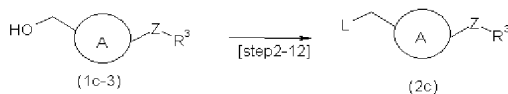
本工程は、化合物(2b-7)をパラジウム触媒および塩基存在下、化合物(2b-4)と反応させて化合物(2b-8)を得る工程である。[工程2-7]と同様の方法で化合物(2b-8)を製造することができる。但し、化合物(2b-4)は化合物(2b-7)に対して1当量から1.2当量用いる。

[0332] [工程2-11]

本工程は、化合物(2b-8)のトリフェニルメチル基を酸性条件下で脱保護して化合物(2b-9)を得る工程である。[工程2-8]と同様の方法で化合物(2b-9)を製造することができる。

[0333] [製造方法2-3]化合物(2c)の製造方法

[0334] [化63]



[0335] [式中、環A、L、 R^3 およびZは前記定義と同意義を意味する。]

化合物(1c-3)は、市販品をそのまま用いることができ、市販品から公知の方法で製造することもできる。さらに、実施例中の製造例または[製造方法1-3-1]等に記載

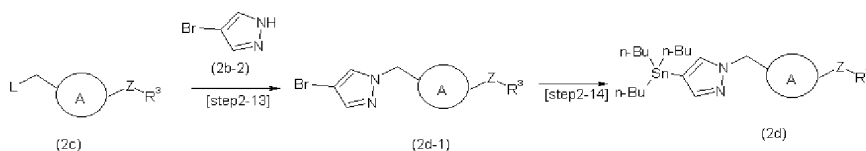
の方法で製造することもできる。

[0336] [工程2-12]

本工程は、化合物(1c-3)の水酸基を脱離基に変換することにより化合物(2c)を得る工程である。[工程1-32]と同様の方法で化合物(2c)を得ることができる。

[0337] [製造方法2-4]化合物(2d)の製造方法

[0338] [化64]



[0339] [式中、環A、L、R³およびZは前記定義と同意義を意味する。]

化合物(2c)は、市販品をそのまま用いることができ、市販品から公知の方法で製造することもできる。さらに、実施例中の製造例または[製造方法2-3]等に記載の方法で製造することもできる。化合物(2b-2)は、市販品をそのまま使用することができる。

[0340] [工程2-13]

本工程は、化合物(2c)と化合物(2b-2)を反応させて化合物(2d-1)を得る工程である。[工程2]と同様の方法で化合物(2d-1)を製造することができる。

[0341] [工程2-14]

本工程は、化合物(2d-1)を、パラジウム触媒下、ヘキサ(n-ブチル)ジチンと反応させて、化合物(2d)を得る工程である。良好な結果を得るため、ホスフィン配位子を本反応に加えることもできる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジンなどのアミド系溶媒、ジメチルスルホキシド、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。パラジウム触媒としては、パラジウム(II)アセテート、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ジクロロビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフ

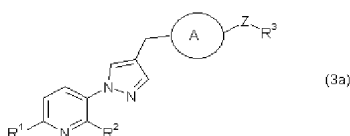
イン)パラジウム(0)、などを用いることができる。ホスフィン配位子としては、トリフェニルホスフィン、トリ-*o*-トリルホスフィン、などを用いることができる。ヘキサ(*n*-ブチル)ジチンは化合物(2d-1)に対して1当量から10当量用い、好ましくは3等量から5当量用いる。パラジウム触媒は化合物(2d-1)に対して0.01当量から0.3当量用いる。ホスフィン配位子は化合物(2d-1)に対して0.01当量から1.2当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分間から48時間である。

また、以下の別法(1)に記載の方法で、化合物(2d-1)から化合物(2d)を得ることができる。

- [0342] 別法(1):化合物(2d-1)の臭素原子を、有機金属試薬を用いてアニオンとした後、トリ(*n*-ブチル)チンクロリドと反応させることにより、化合物(2d)を得ることができる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、などの芳香族炭化水素系溶媒、ヘキサン、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。有機金属試薬としては、*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウムなどを用いることができる。有機金属試薬は化合物(2d-1)に対して1当量から1.5当量用いる。トリ(*n*-ブチル)チンクロリドは化合物(2d-1)に対して1当量から1.5当量用いる。アニオン化反応の反応温度は-90℃から-60℃であり、反応時間は10分間から24時間である。トリ(*n*-ブチル)チンクロリドとの反応温度は-78℃から0℃であり、反応時間は10分間から12時間である。

- [0343] [製造方法3]化合物(3a)の代表的製造方法

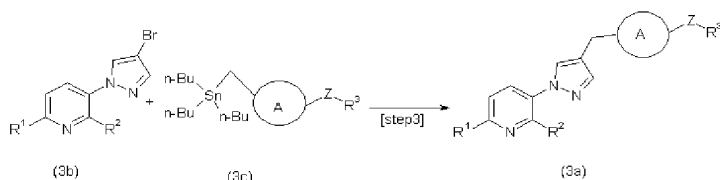
- [0344] [化65]



- [0345] [式中、環A、R¹、R²、R³およびZは前記定義と同意義を意味する。]

[製造方法3-1]化合物(3a)の製造方法

- [0346] [化66]



[0347] [式中、環A、 R^1 、 R^2 、 R^3 およびZは前記定義と同意義を意味する。]

化合物(3b)は、市販品から公知の方法で製造することもでき、実施例中の製造例または[製造方法3-2]等に記載の方法で製造することもできる。

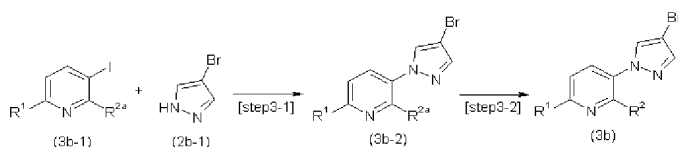
化合物(3c)は、市販品から公知の方法で製造することもでき、実施例中の製造例または[製造方法3-3]等に記載の方法で製造することもできる。

[0348] [工程3]

本工程は、化合物(3b)と化合物(3c)とを反応させて化合物(3a)を得る工程である。[工程1-8]と同様の方法で化合物(3a)を製造することができる。

[0349] [製造方法3-2]化合物(3b)の製造方法

[0350] [化67]



[0351] [式中、 R^1 および R^2 は前記定義と同意義を意味し、 R^{2a} は水素原子および —NHR^{2b} を意味する。 R^{2b} はt-ブトキシカルボニル基およびt-ブチルカルボニル基等の保護基を意味する。]

化合物(3b-1)は、市販品をそのまま用いることができ、市販品から公知の方法で製造することもできる。化合物(2b-1)は、市販品をそのまま用いることができる。

[0352] [工程3-1]

本工程は、化合物(3b-1)を、塩基および銅触媒の存在下、化合物(2b-1)と反応させて化合物(3b-2)を得る工程である。収率を向上させるために銅リガンドを加えてもよい。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのア

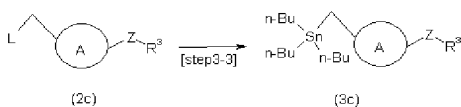
ミド系溶媒、ジメチルスルホキシド、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。本反応に用いる塩基としては、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、カリウムt-ブトキシド、ナトリウムt-ブトキシド、などを用いることができる。銅触媒としては、ヨウ化銅(I)、臭化銅(I)、塩化銅(I)、など用いることができる。銅リガンドとしては、1, 2-シクロヘキサンジアミン、N, N-ジメチル-シクロヘキサ-1, 2-ジアミン、1, 10-フェナントリン、など用いることができる。化合物(2b-1)は化合物(3b-1)に対して1当量から5当量用いる。塩基は化合物(3b-1)に対して1当量から5当量用いる。銅触媒は化合物(3b-1)に対して0.01当量から0.3当量用いる。銅リガンドは銅触媒に対して1当量から3当量用いる。反応温度は50℃から還流温度であり、反応時間は30分間から48時間である。

[0353] [工程3-2]

本工程は、化合物(3b-2)に酸を作用させてアミン部位の脱保護を行うことにより化合物(3b)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、水、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。酸としては塩酸、硫酸、臭化水素酸などの無機酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸などを用いることができる。酸は化合物(3b-2)に対して2当量から溶媒量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は30分から72時間である。

[0354] [製造方法3-3]化合物(3c)の製造方法

[0355] [化68]



[0356] [式中、環A、L、R³およびZは前記定義と同意義を意味する。]

化合物(2c)は、市販品から公知の方法で製造することができ、実施例中の製造例または「製造方法2-3」等に記載の方法で製造することもできる。

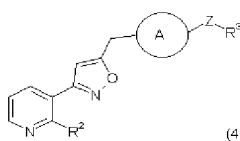
[0357] [工程3-3]

本工程は、化合物(2c)と、トリブチルチン-アニオンと反応させて、化合物(3c)を

得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。反応に用いるトリブチルチン−アニオンは、有機金属試薬とトリブチルチン ハイドライドを反応させて合成できる。有機金属試薬としては、リチウム ジイソプロピルアミド、イソプロピル マグネシウム クロリド、メチル マグネシウム ヨージド、などを用いることができる。トリブチルチン ハイドライドは化合物(2c)に対して1当量から2当量用いる。有機金属試薬はトリブチルチン ハイドライドに対して1当量から1.5当量用いる。反応温度は−78℃から室温であり、反応時間は10分から12時間である。

[0358] [製造方法4]化合物(4a)の代表的製造方法

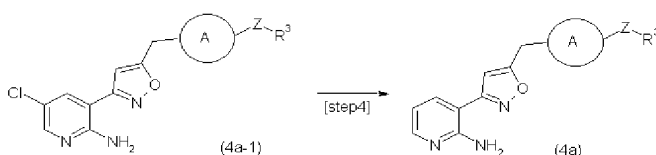
[0359] [化69]



[0360] [式中、環A、R²、R³およびZは前記定義と同意義を意味する。]

[製造方法4-1]化合物(4a)の製造方法

[0361] [化70]



[0362] [式中、環A、R³およびZは前記定義と同意義を意味する。]

化合物(4a-1)は、市販品から公知の方法で製造することができ、実施例中の製造例または[製造方法4-2]等に記載の方法で製造することもできる。

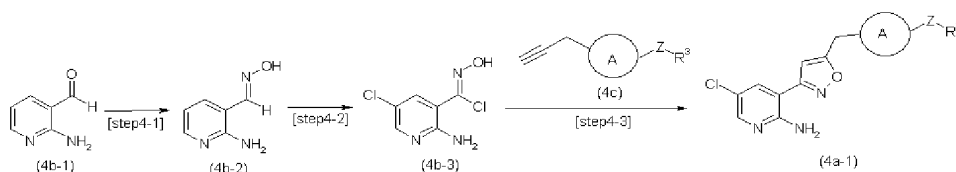
[0363] [工程4]

本工程は、化合物(4a-1)の塩素原子を水素原子に置換して化合物(4a)を得る工程である。化合物(4a-1)を、パラジウム触媒、塩基、および水素源の存在下、反応させることにより化合物(4a)を得ることができる。良好な結果を得るためホスフィン配位子を加えることもできる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶

解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、ジメチルスルホキシド、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。パラジウム触媒としては、例えば、ビス(トリ-*t*-ブチルホスフィン)パラジウム(0)、パラジウム(II)アセテート、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)などを用いることができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミンまたはN, N-ジイソプロピルエチルアミンなどを用いることができる。水素源としては、例えば、ギ酸、ギ酸カリウム、ギ酸ナトリウム、ギ酸リチウム、ギ酸アンモニウムなどを用いることができる。ホスフィン配位子としては、トリフェニルホスフィン、トリ-*o*-トリルホスフィン、トリ-*t*-ブチルホスフィン、などを用いることができる。パラジウム触媒は化合物(4a-1)に対して0.01当量から0.3当量用いる。塩基は化合物(4a-1)に対して2当量から5当量用いる。水素源は化合物(4a-1)に対して1当量から5当量用いる。ホスフィン配位子は化合物(4a-1)に対して0.01当量から1.2当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は30分間から24時間である。

[0364] [製造方法4-2]化合物(4a-1)の製造方法

[0365] [化71]



[0366] [式中、環A、R³およびZは前記定義と同意義を意味する。]

化合物(4b-1)は、市販品をそのまま用いることができる。化合物(4c)は、市販品から公知の方法で製造することができ、実施例中の製造例または[製造方法4-3]等に記載の方法で製造することもできる。

[0367] [工程4-1]

本工程は、化合物(4b-1)を、塩基存在下、ヒドロキシルアミンもしくはヒドロキシル

アミン塩酸塩と反応させることにより、化合物(4b-2)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、塩化メチレン、水などを用いることができ、塩基を溶媒として用いることもできる。塩基としては、ピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどを用いることができる。ヒドロキシアミンもしくはヒドロキシアミン塩酸塩は化合物(4b-1)に対して1当量から10当量用いる。塩基は化合物(4b-1)に対して1当量から溶媒量用いることができる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は10分間から24時間である。

[0368] [工程4-2]

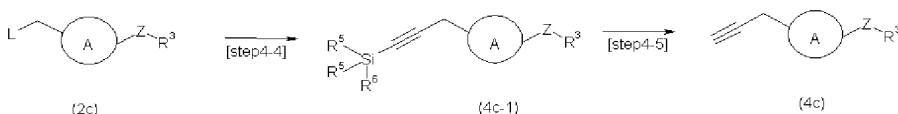
本工程は、化合物(4b-2)を塩素化剤と反応させることにより、化合物(4b-3)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、ジメチルスルホキシド、塩化メチレン、水、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。塩素化剤としては、N-クロロスクシンイミド、次亜塩素酸ナトリウム、塩素、などを用いることができる。塩素化剤は化合物(4b-2)に対し2当量から5当量用いることができる。反応温度は0℃から室温であり、反応時間は10分間から24時間である。

[0369] [工程4-3]

本工程は、化合物(4b-3)と化合物(4c)を反応させて化合物(4a-1)を得る工程である。[工程1]と同様の方法で化合物(4a-1)を製造することができる。

[0370] [製造方法4-3]化合物(4c)の製造方法

[0371] [化72]



[0372] [式中、環A、R³、R⁵、R⁶、LおよびZは前記定義と同意義を意味する。]

化合物(2c)は、市販品から公知の方法で製造することができ、実施例中の製造例または[製造方法2-3]等に記載の方法で製造することもできる。

[0373] [工程4-4]

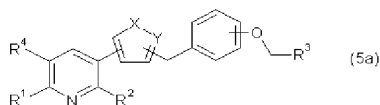
本工程は、化合物(2c)とエチニルシラン誘導体を反応させ化合物(4c-1)を得る工程である。エチニルシラン誘導体とグリニャール試薬とを反応させてできるエチニル-グリニャール試薬と化合物(2c)とを反応させることにより、化合物(4c-1)を得ることができる。良好な結果を得るために、臭化銅(I)、ヨウ化銅(I)などの銅試薬を添加しても良い。エチニルシラン誘導体としては、例えば、トリメチルシリルアセチレン、トリエチルシリルアセチレン、トリイソプロピルシリルアセチレン、*t*-ブチルジメチルシリルアセチレンなどを用いることができる。グリニャール試薬としては、エチル マグネシウム ブロミド、イソプロピル マグネシウム クロリド、などのアルキル マグネシウム ハライドを用いることができる。エチニルシラン誘導体は化合物(2c)に対して1当量から3当量用いることができる。グリニャール試薬は化合物(2c)に対して1当量から3当量用いることができる。銅試薬は化合物(2c)に対して0.1当量から3当量用いることができる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は1時間から72時間である。

[0374] [工程4-5]

本工程は、化合物(4c-1)のトリメチルシリル基を脱保護して化合物(4c)を得る工程である。[工程1-2]と同様の方法で化合物(4c)を製造することができる。

[0375] [製造方法5]化合物(5a)の代表的製造方法

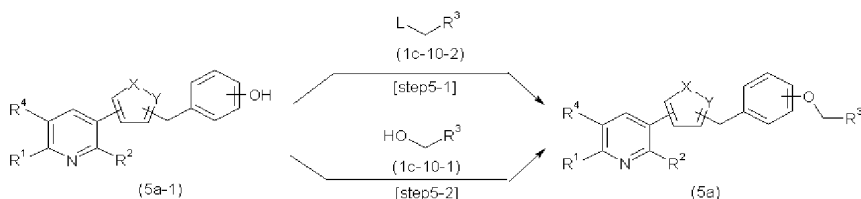
[0376] [化73]



[0377] [式中、R¹、R²、R³、R⁴、XおよびYは前記定義と同意義を意味する。]

[製造方法5-1]化合物(5a)の製造方法

[0378] [化74]



[0379] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X および Y は前記定義と同意義を意味する。]

化合物(5a-1)は、実施例中の製造例または[製造方法5-2]等に記載の方法で製造することができる。化合物(1c-10-1)および化合物(1c-10-2)は、市販品をそのまま用いることができ、市販品から公知の方法で製造することもできる。

[0380] [工程5-1]

本工程は、化合物(5a-1)に1当量の塩基を加え、フェノキシドイオンとし、次いで化合物(1c-10-2)を反応させて、化合物(5a)を得る工程である。

フェノキシドイオンの生成:テトラヒドロフラン、メタノールなどの溶媒中、化合物(5a-1)に1当量の塩基を加えることによりフェノキシドイオンを得ることができる。塩基としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、カリウム *t*-ブトキシド、などを用いることができ、より好ましくは水酸化ナトリウムを用いる。好ましくは、用いた溶媒を濃縮して次の反応に用いる。反応温度は室温であり、反応時間は5分から1時間である。

[0381] フェノキシドイオンと化合物(1c-10-2)との反応:溶媒中、フェノキシドイオンと化合物(1c-10-2)を反応させて、化合物(5a)を得ることができる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、*N*、*N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリジノン、ヘキサメチルリン酸アミド、などのアミド系溶媒、ジメチルスルホキシド、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。化合物(1c-10-2)は化合物(5a-1)に対して1当量から3当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分から48時間である。

また、以下の別法(1)に記載の方法で、化合物(5a-1)から化合物(5a)を得ることができる。

[0382] 別法(1):化合物(5a-1)を、塩基存在下で化合物(1c-10-2)と反応させて、

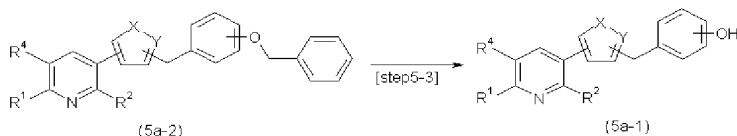
化合物(5a)を得ることができる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、ジメチルスルホキシド、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。塩基としては、ナトリウム ハイドライド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、などを用いることができる。良好な結果を得るため、触媒量のヨウ化ナトリウムまたはヨウ化カリウム、あるいはテトラブチルアンモニウム ヨーゾドを添加してもよい。塩基は化合物(5a-1)に対して1当量から5当量用いる。反応温度は室温から還流温度であり、反応時間は10分間から48時間である。

[0383] [工程5-2]

本工程は、化合物(5a-1)と化合物(1c-10-1)とを反応させて化合物(5a)を得る工程である。[工程1-37]と同様の方法で化合物(5a)を製造することができる。

[0384] [製造方法5-2]化合物(5a-1)の製造方法

[0385] [化75]



[0386] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、XおよびYは前記定義と同意義を意味する。]

化合物(5a-2)は、実施例中の製造例または[製造方法1]、[製造方法2]、[製造方法3]および[製造方法4]等に記載の方法で製造することができる。

[0387] [工程5-3]

本工程は、化合物(5a-2)に酸を作用させることにより、化合物(5a-1)を得る工程である。より良好な結果を得るために反応系中にチオアニソールなどの添加剤を加えてもよい。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、好ましくは、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、塩化メチレン、トリフルオロ酢酸、

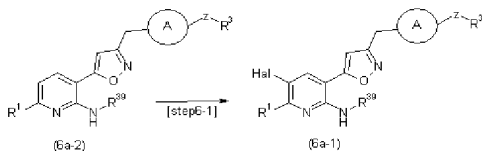
などを用いることができる。酸としてはトリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などの有機酸、硫酸などの無機酸、ボロン トリフルオリド ジエチル エーテレートなどのルイス酸、を用いることができる。添加剤としては、チオアニソール、エタンチオール、dl-メチオニンなどを用いることができる。酸は化合物(5a-2)に対し1当量から溶媒量用いる。添加剤は化合物(5a-2)に対し1当量から5当量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は10分から72時間である。

また、以下の別法(1)に記載の方法で、化合物(5a-2)から化合物(5a-1)を得ることができる。

[0388] 別法(1): 化合物(5a-2)と三臭化ホウ素あるいは三塩化ホウ素を反応させることにより、化合物(5a-1)を得ることができる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、好ましくは塩化メチレンを用いる。三臭化ホウ素、三塩化ホウ素は化合物(5a-2)に対し1当量から5当量用いる。反応温度は-78℃から室温であり、反応時間は30分から24時間である。

[0389] [製造方法6-1] 化合物(1a)のハロゲン修飾体の製造方法-1

[0390] [化76]



[0391] [式中、環A、Z、Hal、R¹およびR³は前記定義と同意義を意味する。R³⁹は水素原子あるいはC₁₋₆アルキル基を意味する。]

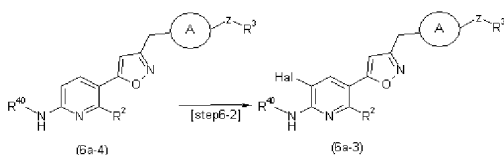
化合物(6a-2)は、[製造方法1]に記載の方法により製造することができる。

[0392] [工程6-1]

本工程は、化合物(6a-2)のピリジン環上の水素原子をハロゲン原子に置換して化合物(6a-1)を得る工程である。[工程1-11]と同様の方法で化合物(6a-1)を製造することができる。

[0393] [製造方法6-2] 化合物(1a)のハロゲン修飾体の製造方法-2

[0394] [化77]



[0395] [式中、環A、Z、Hal、 R^2 および R^3 は前記定義と同意義を意味する。 R^{40} は水素原子あるいは C_{1-6} アルキル基を意味する。]

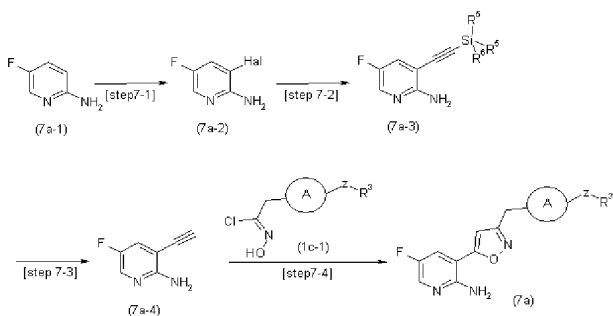
化合物(6a-4)は、[製造方法1]に記載の方法により製造することができる。

[0396] [工程6-2]

本工程は、化合物(6a-4)のピリジン環上の水素原子をハロゲン原子に置換して化合物(6a-3)を得る工程である。[工程1-11]と同様の方法で化合物(6a-3)を製造することができる。

[0397] [製造方法7]化合物(1a)のハロゲン修飾体の製造方法-3

[0398] [化78]



[0399] [式中、環A、Hal、 R^3 、 R^5 、 R^6 およびZは前記定義と同意義を意味する。]

化合物(7a-1)は、市販をそのまま用いることができる。化合物(1c-1)は市販品から公知の方法で製造することができ、実施例中の製造例または[製造方法1-3-1]などに記載の方法を用いて製造することができる。

[0400] [工程7-1]

本工程は、化合物(7a-1)のピリジン環上の水素原子をハロゲン原子に置換して化合物(7a-2)を得る工程である。[工程1-11]と同様の方法で化合物(7a-2)製造することができる。

[0401] [工程7-2]

本工程は、化合物(7a-2)とエチニルシラン誘導体とを反応させて化合物(7a-3)を得る工程である。[工程1-1]と同様の方法で化合物(7a-3)を製造することがで

きる。

[0402] [工程7-3]

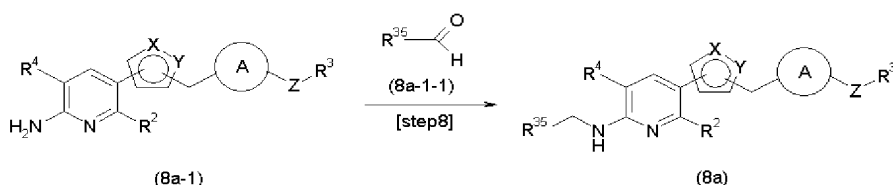
本工程は、化合物(7a-3)を塩基と反応させることにより化合物(7a-4)を得る工程である。[工程1-2]と同様の方法で化合物(7a-4)を製造することができる。

[0403] [工程7-4]

本工程は、化合物(7a-4)と化合物(1c-1)を塩基存在下で反応させて化合物(7a)を得る工程である。[工程1]と同様の方法で化合物(7a)を製造することができる。

[0404] [製造方法8]化合物(1a)のアミノ基修飾体の製造方法-1

[0405] [化79]



[0406] [式中、環A、 R^2 、 R^3 、 R^4 、X、YおよびZは前記定義と同意義を意味する。 R^{35} は水素原子、 C_{1-5} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-5} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-5} アルキル基、を意味する。]

化合物(8a-1-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。化合物(8a-1)は[製造方法1]等に記載の方法で製造することができる。

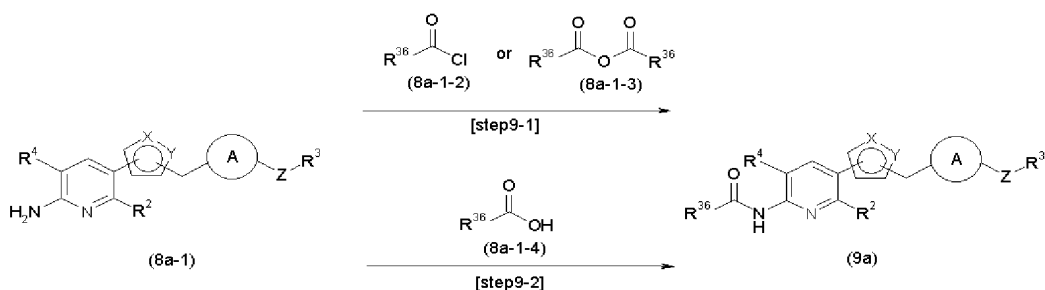
[0407] [工程8]

本工程は、化合物(8a-1)と化合物(8a-1-1)を還元剤の存在下で反応させて化合物(8a)を得る工程である。本工程は、酢酸または塩酸などの酸を触媒量から溶媒量加えて行うことができる。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、N、N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、メタノール、エタノールなどアルコール系溶媒、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、1,2-ジクロロエタン、水、酢酸またはこれらの混合溶媒などを用いることができ、好ましくはN、N-ジメチルホルムアミド

と酢酸の混合溶媒を用いる。本反応に用いる還元剤としては α -ピコリンボラン、ピリジン-ボラン、ソジウム シアノボロハイドライド、ソジウム トリアセトキシボロハイドライドなどを用いることができ、好ましくは α -ピコリンボランを用いる。化合物(8a-1-1)は化合物(8a-1)に対して1当量から5当量用いることができ、好ましくは1当量から1.5当量用いる。還元剤は化合物(8a-1)に対して0.5当量から5当量用いることができ、好ましくは1当量から1.5当量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は10分から48時間である。

[0408] [製造方法9]化合物(1a)のアミノ基修飾体の製造方法-2

[0409] [化80]



[0410] [式中、環A、 R^2 、 R^3 、 R^4 、X、YおよびZは前記定義と同意義を意味し、 R^{36} は C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基を意味する。]

化合物(8a-1-2)、化合物(8a-1-3)および化合物(8a-1-4)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。化合物(8a-1)は[製造方法1]等に記載の方法で製造することができる。

[0411] [工程9-1]

本工程は、化合物(8a-1-2)あるいは化合物(8a-1-3)を化合物(8a-1)と塩基存在下で反応させ、化合物(9a)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウムなどを用いることができる。反応を

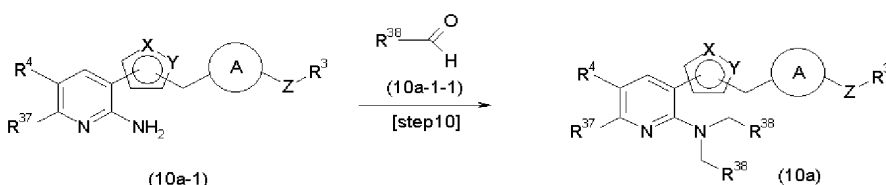
促進するために、触媒量の4-ジメチルアミノピリジンを加えることもできる。化合物(8a-1-2)あるいは化合物(8a-1-3)は化合物(8a-1)に対して1当量から5当量用いることができ、好ましくは1当量から1.5当量用いる。塩基は化合物(8a-1)に対して0.5当量から溶媒量用いることができ、好ましくは1当量から1.5当量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は10分から48時間である。

[0412] [工程9-2]

本工程は、化合物(8a-1)と化合物(8a-1-4)を縮合剤の存在下で反応させ、化合物(9a)を得る工程である。本反応に用いる溶媒としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノンなどのアミド系溶媒、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド系溶媒、酢酸エチルなどのエステル系溶媒、またはこれらの混合溶媒などを用いることができる。縮合剤としては、Bop(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ(トリ(ジメチルアミノ))ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート)、WSC(1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩)、DCC(N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド)などを用いることができる。反応を促進するために、触媒量の4-ジメチルアミノピリジンを加えることもできる。また、本工程は、トリエチルアミンなどの塩基を1当量から5当量加えて行うこともできる。化合物(8a-1-4)は化合物(8a-1)に対して1当量から3当量用いることができ、好ましくは1当量から1.5当量用いる。縮合剤は化合物(8a-1)に対して1当量から3当量用いることができ、好ましくは1当量から1.5当量用いる。反応温度は0℃から還流温度であり、反応時間は10分から48時間である。

[0413] [製造方法10]化合物(1a)のアミノ基修飾体の製造方法-3

[0414] [化81]



- [0415] [式中、環A、 R^3 、 R^4 、X、YおよびZは前記定義と同意義を意味する。 R^{37} は水素原子、ハロゲン原子、 $R^{12}-(CO)-NH-(R^{12}$ が C_{1-6} アルキル基または、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基)、 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、シアノ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基を意味する。 R^{38} は水素原子および C_{1-5} アルキル基を意味する。]

化合物(10a-1-1)は、市販品をそのまま用いることもでき、市販品から公知の方法で製造することもできる。化合物(10a-1)は[製造方法1]等に記載の方法により製造することができる。

- [0416] [工程10]

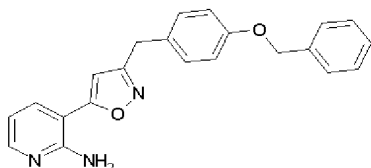
本工程は、化合物(10a-1)と化合物(10a-1-1)を還元剤の存在下で反応させて化合物(10a)を得る工程である。[工程8]と同様の方法で化合物(10a)を製造することができる。

実施例

- [0417] 本発明に係る化合物は、例えば以下の製造例および実施例に記載した方法により製造することができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明に係る化合物は如何なる場合も以下の具体例に限定されるものではない。

- [0418] [実施例1] 3-(3-(4-ベンジルオキシベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

- [0419] [化82]



製造例1-1-3に記載の4-ベンジルオキシフェニルアセトヒドロキシモイルクロリド(1.2g、4.4mmol)とテトラヒドロフラン(34mL)の混合物に、0℃で製造例1-2-3に記載の3-エチニルピリジン-2-イルアミン(260mg、2.2mmol)とトリエチルアミン(3.0mL、22mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン(2:1)で抽出した。有機層を飽和食

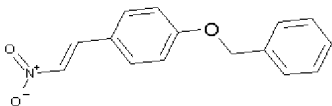
塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:3)で精製し、標記化合物(240mg、15%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.00(2H,s), 5.05(2H,s), 5.41(2H,s), 6.24(1H,s), 6.71(1H,dd,J=4.9,7.6Hz), 6.93–6.97(2H,m), 7.18–7.22(2H,m), 7.31–7.44(5H,m), 7.70(1H,dd,J=1.7,7.6Hz), 8.13(1H,dd,J=1.8,4.9Hz).

出発物質4-ベンジルオキシフェニルアセトヒドロキシモイルクロリドは以下の方法で合成した。

[0420] [製造例1-1-1] 1-ベンジルオキシ-4-((E)-2-ニトロビニル)-ベンゼン

[0421] [化83]

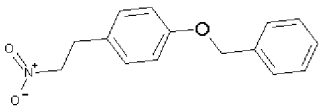


4-ベンジルオキシベンズアルデヒド(1.0g、4.7mmol)、ナトリウムメキシド(28%メタノール溶液、150 μL 、0.74mmol)、およびメタノール(10mL)の混合物に、0°Cでニトロメタン(330 μL 、6.1mmol)とナトリウムメキシド(28%メタノール溶液、1.0mL、4.9mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物を0°Cに冷却し、同温で5N 塩酸水溶液(20mL)を加えた。反応混合物を室温で15分間攪拌した。析出した固体をろ取し、標記化合物(1.2g、100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 5.20(2H,s), 7.10–7.14(2H,m), 7.32–7.48(5H,m), 7.82–7.85(2H,m), 8.12(2H,dd,J=13.5,18.2Hz).

[0422] [製造例1-1-2] 1-ベンジルオキシ-4-(2-ニトロエチル)-ベンゼン

[0423] [化84]



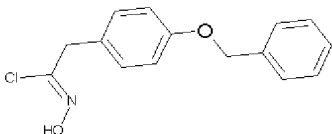
製造例1-1-1に記載の1-ベンジルオキシ-4-((E)-2-ニトロビニル)-

ベンゼン(1.0g、3.9mmol)、酢酸(1mL)、およびジメチルスルホキシド(17mL)の混合物に、適宜冷却しながら室温で水素化ホウ素ナトリウム(250mg、6.3mmol)を加えた。室温で40分間攪拌し、反応混合物に水を加えた。反応混合物を酢酸エチルと水に分配した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:3)で精製し、標記化合物(710mg、70%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.26(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.56(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 5.04(2H, s), 6.92(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.11(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.30–7.42(5H, m).

[0424] [製造例1-1-3] 4-ベンジルオキシフェニルアセトヒドロキシモイルクロリド

[0425] [化85]



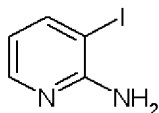
製造例1-1-2に記載の1-ベンジルオキシ-4-(2-ニトロエチル)ベンゼン(340mg、1.3mmol)とメタノール(5mL)の混合物に、室温でリチウムメトキシド(100mg、2.6mmol)を加え、室温で15分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣に塩化メチレン(4mL)とテトラヒドロフラン(2mL)を加えた。反応混合物に -78°C でチタニウム(IV)クロリドを加え、 0°C で50分間攪拌した。反応混合物を -78°C に冷却後、水(5mL)を加え、徐々に室温まで昇温させた。反応混合物を酢酸エチルと水に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:3)で精製し、標記化合物(310mg、84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.83(2H, s), 5.07(2H, s), 6.94–6.98(2H, m), 7.17–7.21(2H, m), 7.32–7.44(5H, m).

出発物質3-エチニルピリジン-2-イルアミンは以下の方法で合成した。

[0426] [製造例1-2-1]3-ヨード-ピリジン-2-イルアミン

[0427] [化86]

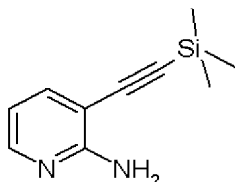


製造例39-1-2に記載のN-(3-ヨード-ピリジン-2-イル)-2,2-ジメチル-プロピオナミド(66.2g、218mmol)、5N 水酸化ナトリウム水溶液(200mL)、メタノール(200mL)の混合物を加熱還流下、1時間20分間攪拌した。反応溶液を室温に戻し、水と酢酸エチルに分配した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ過で除き、その溶媒を減圧下濃縮して標記化合物(41.2g、85.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 6.00(2H, brs), 6.32(1H, dd, $J=4.8\text{Hz}$, 7.2Hz), 7.87(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.92(1H, d, $J=4.8\text{Hz}$).

[0428] [製造例1-2-2]3-トリメチルシリルエチニル-ピリジン-2-イルアミン

[0429] [化87]



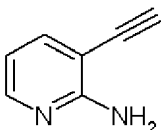
製造例1-2-1に記載の3-ヨード-ピリジン-2-イルアミン(40.2g、183mmol)、トリメチルシリルアセチレン(51.7mL、366mmol)、ヨウ化銅(I)(3.49g、18.3mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(63.7mL、366mmol)、N-メチルピロリジノン(200mL)の混合物にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(10.6g、9.15mmol)を加え、窒素気流下、室温で3時間10分攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで4回抽出した。その溶媒を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1)で精製した。得られた溶液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=2:1)で

1:1)で精製し標記化合物(28.1g、80.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.25(9H,s), 6.09(2H,brs), 6.51–6.57 (1H,m), 7.50–7.55(1H,m), 7.95–7.99(1H,m).

[0430] [製造例1-2-3] 3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン

[0431] [化88]

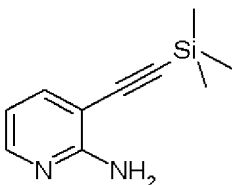


製造例1-2-2に記載の3-トリメチルシリルエチニル-ピリジン-2-イルアミン(28.1g、148mmol)のテトラヒドロフラン(300mL)溶液にテトラブチルアンモニウム フルオリド(1M テトラヒドロフラン溶液、20mL、20mmol)、を加え室温で15分攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで4回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1ついで1:2)で精製し標記化合物(16.4g、93.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm):4.43(1H,s), 6.14(2H,brs), 6.53(1H,dd,J=4.8Hz,7.2Hz), 7.53(1H,d,J=7.2Hz),7.96(1H,d,J=4.8Hz).

[0432] [製造例1-3-1] 3-トリメチルシリルエチニル-ピリジン-2-イルアミン(別法)

[0433] [化89]



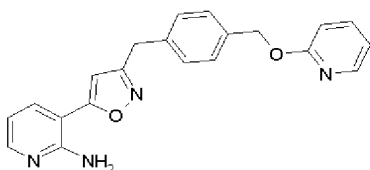
2-アミノ-3-ブロモピリジン(5.72g、33.1mmol)のN-メチルピロリジノン(120mL)溶液に、室温でトリメチルシリルアセチレン(9.36mL、66.2mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.91g、1.66mmol)、ヨウ化銅(I)(630mg、3.31mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(11.5mL、66.2mmol)を

加え、窒素雰囲気下、70℃で6時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝2：1）で精製し、標記化合物（5.94g、94%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.23(9H,s), 6.07(2H,brs), 6.51(1H,dd, $J=4.9, 7.5\text{Hz}$), 7.49(1H,dd, $J=1.8, 7.5\text{Hz}$), 7.94(1H,dd, $J=1.8, 4.9\text{Hz}$).

[0434] [実施例2] 3-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0435] [化90]



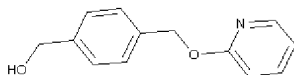
製造例2-1-5に記載の(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイルクロライド(510mg、1.84mmol)と製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(150mg、1.27mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(708 μL 、5.08mmol)を加え、室温で95分攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝2：1）で精製し、標記化合物(120mg、26%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.08(2H,s), 5.37(2H,s), 6.33(1H,s), 6.45(2H,brs), 6.79-6.82(2H,m), 6.88-6.91(1H,m), 7.30(2H,d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.45(2H,d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.57-7.61(1H,m), 7.85(1H,d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.03(1H,d, $J=5.5\text{Hz}$), 8.17(1H,m).

出発物質(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイルクロリドは以下の方法で合成した。

[0436] [製造例2-1-1] (4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)メタノール

[0437] [化91]

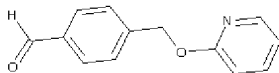


1, 4-ベンゼンジメタノール (5.5g, 40mmol)、2-フルオロピリジン (1.3g, 13mmol)、およびN, N-ジメチルホルムアミド (15mL) の混合物に、0℃で水素化ナトリウム (1.4g, 40mmol, 66% in oil) を加え、室温で20分間と70℃で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘプタン=1:1) で精製し、標記化合物 (1.9g, 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.71(2H, s), 5.38(2H, s), 6.81(1H, td, $J=0.9, 8.4\text{Hz}$), 6.89(1H, ddd, $J=0.9, 5.1, 7.1\text{Hz}$), 7.37–7.47(4H, m), 7.59(1H, ddd, $J=2.0, 7.1, 8.3\text{Hz}$), 8.17(1H, ddd, $J=0.7, 2.0, 5.1\text{Hz}$).

[0438] [製造例2-1-2] 4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンズアルデヒド

[0439] [化92]

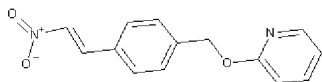


製造例2-1-1に記載の (4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)メタノール (1.9g, 8.6mmol) と塩化メチレン (30mL) の混合物に、二酸化マンガン (15g, 17mmol) を室温で加え、その温度で終夜攪拌した。反応混合物をセライトを用いてろ過し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘプタン=1:4) で精製し、標記化合物 (770mg, 42%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.48(2H, s), 6.85(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.90–6.93(1H, m), 7.60–7.64(3H, m), 7.89(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.16(1H, dd, $J=1.3, 4.9\text{Hz}$), 10.0(1H, s).

[0440] [製造例2-1-3] 2-(4-((E)-2-ニトロビニル)-ベンジルオキシ)-ピリジン

[0441] [化93]

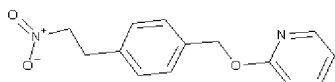


製造例2-1-2に記載の4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンズアルデヒド(23.4g、110mmol)、ニトロメタン(33.6g、550mmol)、酢酸アンモニウム(17.0g、220mmol)そして酢酸(200mL)の混合物を100℃で1時間45分撹拌した。反応溶液を氷冷撹拌しながら少量の水を加え、析出した固体をろ取り、標記化合物(21.0g、74.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.41(2H,s), 6.91(1H,dd,J=0.8,8.4Hz), 6.99-7.10(1H,m), 7.53(2H,d,J=8.0Hz), 7.72-7.79(1H,m), 7.86(2H,d,J=8.0Hz), 8.13(1H,d,J=10Hz), 8.15-8.20(1H,m), 8.23(1H,d,J=10Hz).

[0442] [製造例2-1-4] 2-(4-(2-ニトロエチル)-ベンジルオキシ)-ピリジン

[0443] [化94]



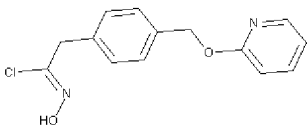
製造例2-1-3に記載の2-(4-((E)-2-ニトロビニル)-ベンジルオキシ)-ピリジン(21.0g、81.9mmol)、酢酸(21mL)、ジメチルスルホキシド(200mL)の溶液に、適宜冷却しながら室温で水素化ホウ素ナトリウム(4.96g、131mmol)を加えた。水素化ホウ素ナトリウムを加えた後、冷浴を除き室温で15分間撹拌した。反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。酢酸エチル層を水で2回、食塩水で1回洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:3)で精製し、標記化合物(16.3g、77.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.23(2H,t,J=6.8Hz), 4.85(2H,t,J=6.8Hz), 5.32(2H,s), 6.82-6.88(1H,m), 6.96-7.01(1H,m), 7.28(2H,d,J=8.0Hz), 7.38(2H,d,J=8.0Hz), 7.69-7.74(1H,m), 8.15-8.19(1H,m).

[0444] [製造例2-1-5] 4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニルーアセトヒドロキ

シモイル クロリド

[0445] [化95]

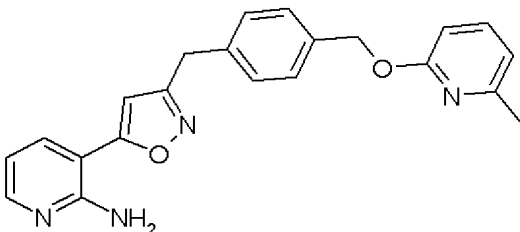


メタノール(75mL)にリチウム ワイアー(323mg、46.6mmol)を加え溶解した。その混合溶液に製造例2-1-4に記載の2-(4-(2-ニトロエチル)-ベンジルオキシ)-ピリジン(6.0g、23.3mmol)を加え、反応溶液を減圧下濃縮した。残渣にトルエンを加え、その溶媒を減圧下濃縮した。得られた残渣の塩化メチレン(90mL)とテトラヒドロフラン(45mL)の溶液を -78°C に冷却し、攪拌下にチタニウム(IV)クロリド(8.15mL、74.4mmol)を加えた。チタニウム(IV)クロリドを加え終わったらすぐに反応溶液を10分間、ついで室温で30分攪拌した。反応溶液を氷水に展開し酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、硫酸マグネシウムをろ過により取り除いた。ろ液を中性シリカゲルを敷いたグラスフィルター(酢酸エチルで溶出)に通した。得られた溶出液を減圧下濃縮した。残渣に少量の酢酸エチルを加え、析出した固体をろ取り標記化合物(1.86g、28.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.82(2H,s), 5.33(2H,s), 6.84–6.89(1H,m), 6.97–7.01(1H,m), 7.25(2H,d,J=8.4Hz), 7.41(2H,d,J=8.4Hz), 7.70–7.76(1H,m), 8.15–8.18(1H,m), 11.7(1H,s).

[0446] [実施例3] 3-(3-(4-(6-メチルピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0447] [化96]



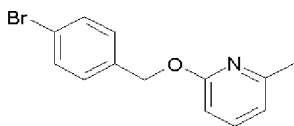
窒素雰囲気下、製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン (30mg、0.25mmol)の無水テトラヒドロフラン(5mL)溶液に、室温で製造例3-1-5に記載の(4-(6-メチル-ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイルクロリド(222mg、0.76mmol)を加えた。その溶液に、トリエチルアミン(142 μ L、1.0mmol)を滴下により加えた後、室温で終夜攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をN Hシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:3ついで1:1)で精製し、標記化合物(10.5mg、11%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.39(3H,s), 4.04(2H,s), 5.29(2H,s), 6.26(2H,brs), 6.61-6.64(1H,m), 6.68-6.71(1H,m), 6.81(1H,s), 6.83(1H,d,J=7.2 Hz), 7.33(2H,d,J=8.0Hz), 7.42(2H,d,J=8.0Hz), 7.57-7.61(1H,dd,J=7.2,8.4Hz), 7.87(1H,dd,J=2.0,7.6 Hz), 8.08(1H,dd,J=2.4,5.0Hz).

出発物質(4-(6-メチル-ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイルクロリドは以下の方法で合成した。

[0448] [製造例3-1-1] 2-(4-ブロモ-ベンジルオキシ)-6-メチル-ピリジン

[0449] [化97]



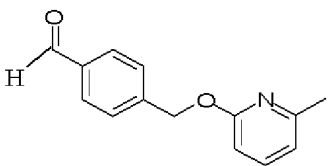
窒素雰囲気下、(4-ブロモ-フェニル)-メタノール(4.54g、24.3mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)溶液に、氷冷下(0°C)で水素化ナトリウム(999mg、25mmol、60% in oil)を加え、室温で30分間攪拌した。その後、2-フルオロ-6-メチルピリジン(1.8g、16.2mmol)を氷冷下(0°C)で加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物に氷冷下(0°C)で水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン

＝1:15)で精製し、標記化合物(3.65g、81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.44(3H,s), 5.32(2H,s), 6.57–6.59(1H,m),
6.71–6.74(1H,m), 7.26–7.35(2H,m), 7.44–7.49(3H,m).

[0450] [製造例3-1-2] 4-(6-メチル-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンズアルデヒド

[0451] [化98]

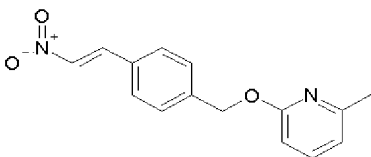


窒素雰囲気下、製造例3-1-1に記載の2-(4-ブロモ-ベンジルオキシ)-6-メチル-ピリジン(7.30g、26.2mmol)の無水テトラヒドロフラン(200mL)溶液に、ドライアイス-エタノールバス(−78℃)で冷却下、n-ブチルリチウム(2.67M n-ヘキサン溶液、11.8mL、31.4mmol)を滴下し、−78℃で30分間攪拌した。その混合物に、N,N-ジメチルホルムアミド(4.04mL、52.4mmol)を−78℃に加え、5分間攪拌した。反応混合物に水と酢酸エチルを加え、室温で10分間攪拌させた後、有機層を分離した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン＝1:3)で精製し、標記化合物(4.19g、70%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.44(3H,s), 5.46(2H,s), 6.12–6.64(1H,m),
6.74–6.75(1H,m), 7.44–7.50(1H,m), 7.62(2H,d,J=8.0Hz), 7.88(2H,d,J=8.0Hz),
10.0(1H,s).

[0452] [製造例3-1-3] 2-メチル-6-(4-((E)-2-ニトロ-ビニル)-ベンジルオキシ)-ピリジン

[0453] [化99]

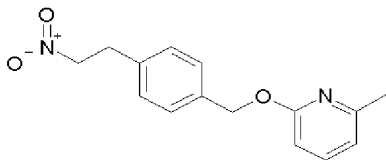


窒素雰囲気下、製造例3-1-2に記載の4-(6-メチル-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンズアルデヒド(4.19g、18.5mmol)の酢酸(30mL)溶液に、室温でニトロメタン(5.65g、92.6mmol)、酢酸アンモニウム(2.85g、37.0mmol)を加え、110°Cで3時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去し、標記化合物(5.50g)を粗生成物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.45(3H,s), 5.43(2H,s), 6.05–6.28(1H,m), 6.74–6.76(1H,m), 7.47–7.51(1H,m), 7.55(4H,s), 7.59(1H,d,J=13.6Hz), 8.01(1H,d,J=13.6 Hz).

[0454] [製造例3-1-4] 2-メチル-6-(4-(2-ニトロエチル)-ベンジルオキシ)ピリジン

[0455] [化100]

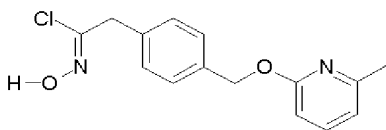


窒素雰囲気下、製造例3-1-3に記載の2-メチル-6-(4-((E)-2-ニトロ-ビニル)-ベンジルオキシ)-ピリジン(5.00g、18.5mmol)、酢酸(5mL)のジメチルスルホキシド(50mL)溶液に、適宜冷却しながら室温で水素化ホウ素ナトリウム(1.2g、29.6mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。その後、水を滴下した。その混合物を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:5ついで1:2)で精製し、標記化合物(2.8g、56%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.39(3H,s), 3.22(2H,t,J=6.8Hz), 4.85(2H,t,J=6.8Hz), 5.28(2H,s), 6.64(1H,d,J=8.0Hz), 7.84(1H,d,J=8.0Hz), 7.28(2H,d,J=7.6Hz), 7.39(2H,d,J=7.6Hz), 7.59(1H,t,J=8.0Hz).

[0456] [製造例3-1-5](4-(6-メチル-ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリド

[0457] [化101]

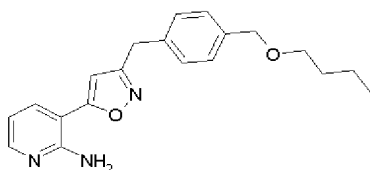


窒素雰囲気下、製造例3-1-4に記載の2-メチル-6-(4-(2-ニトロエチル)-ベンジルオキシ)ピリジン(500mg、1.84mmol)のメタノール(10mL)溶液に、室温でリチウムメトキシド(140mg、3.68mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣に無水塩化メチレン(10mL)と無水テトラヒドロフラン(5mL)を加えた。ドライアイス-エタノールバス(-78℃)で冷却下、反応混合物にチタニウム(IV)クロリド(667 μ L、6.07mmol)を滴下し、0℃で45分間攪拌し、さらに室温で60分間攪拌した。氷冷下(0℃)、反応混合物に水、酢酸エチル、テトラヒドロフランを加え、有機層を分離した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去し、標記化合物(484mg、91%)を粗生成物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.42(3H,s), 3.82(2H,s), 5.33(2H,s), 6.76(1H,d,J=7.6Hz), 6.92(1H,d,J=7.6Hz), 7.27(2H,d,J=8.0Hz), 7.44(2H,d,J=8.0Hz), 7.70(1H,t,J=7.6Hz), 11.8(1H,brs).

[0458] [実施例4]3-(3-(4-ブトキシメチル-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0459] [化102]



製造例4-1-4に記載の4-ブトキシメチル-フェニル-アセトヒドロキシモイル

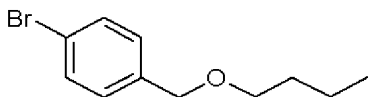
クロライド (28mg、0.11mmol) と製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン (13mg、0.11mmol) のテトラヒドロフラン (1mL) 溶液に、室温でトリエチルアミン (31 μ L、0.22mmol) を加え、室温で70分攪拌した。反応溶液を室温で水と酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン:酢酸エチル=2:1) で精製した後、更に逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた) にて精製し、標記化合物 (2.3mg、5%) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) (MH^+) 338.14 (MH^+)

出発物質4-ブトキシメチル-フェニル-アセトヒドロキシモイル クロライドは以下の方法で合成した。

[0460] [製造例4-1-1] 1-ブロモ-4-ブトキシメチル-ベンゼン

[0461] [化103]

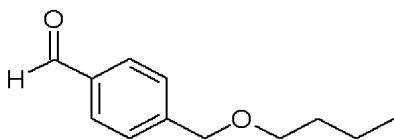


4-ブロモベンジルアルコール (10.0g、53.5mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (200mL) 溶液に、0°Cで水素化ナトリウム (3.08g、64.2mmol、50% in oil) を加えた。その混合物を0°Cで5分間攪拌し、0°Cで1-ブロモブタン (7.47mL、69.3mmol) を加えた。室温で40分攪拌後、70°Cで25分攪拌した。反応溶液を0°Cで水と酢酸エチルに分配した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン:酢酸エチル=20:1) で精製し、標記化合物 (11.5g、89%) を得た。

1H -NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 0.919(3H,t,J=7.3Hz), 1.35-1.44(2H,m), 1.56-1.63(2H,m), 3.46(2H,t,J=6.6Hz), 4.45(2H,s), 7.21(2H,d,J=8.1Hz), 7.45-7.48(2H,m).

[0462] [製造例4-1-2]4-ブトキシメチル-ベンズアルデヒド

[0463] [化104]

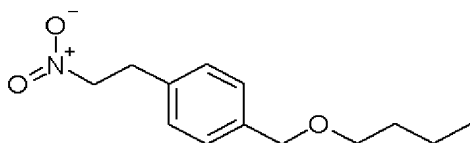


製造例4-1-1に記載の1-ブロモ-4-ブトキシメチル-ベンゼン(11.5g、47.3mmol)のテトラヒドロフラン(200mL)溶液に、 -78°C でn-ブチルリチウム(32.5mL、1.6Mヘキサン溶液、52.0mmol)を加えた。その混合物を -78°C で55分間攪拌し、 -78°C でN,N-ジメチルホルムアミド(4.4mL、56.8mmol)を加えた。その混合物を室温まで昇温した後、20分間攪拌した。反応溶液を 0°C で水と酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=10:1)で精製し、標記化合物(7.39g、81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.936(3H,t,J=7.3Hz), 1.37-1.47(2H,m), 1.60-1.67(2H,m), 3.52(2H,t,J=6.6Hz), 4.58(2H,s), 7.51(2H,d,J=7.9Hz), 7.86(2H,m), 10.0(1H,s).

[0464] [製造例4-1-3]1-ブトキシメチル-4-(2-ニトロエチル)-ベンゼン

[0465] [化105]



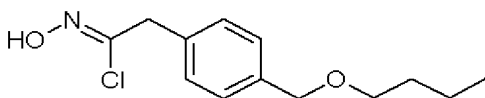
製造例4-1-2に記載の4-ブトキシメチル-ベンズアルデヒド(7.39g、38.4mmol)のメタノール(140mL)溶液に、 0°C でニトロメタン(2.70mL、49.9mmol)、次いでナトリウムメキシド(1.49Mメタノール溶液、9.41mL、46.1mmol)を加えた。その反応溶液を室温で30分間攪拌した後、5N塩酸水溶液(120mL)を加え、さらに25分間攪拌した。その反応溶液を 0°C で飽和食塩水と酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶

媒を減圧下留去した。得られた残渣のジメチルスルホキシド(100mL)と酢酸(6mL)の溶液に、適宜冷却しながら室温で水素化ホウ素ナトリウム(1.84g、46.1mmol)を加えた。室温で80分間攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1)で精製し、標記化合物(2.68g、29%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.918(3H,t,J=7.3Hz), 1.37–1.42(2H,m), 1.56–1.63(2H,m), 3.31(2H,t,J=7.3Hz), 3.47(2H,t,J=6.6Hz), 4.47(2H,s), 4.60(2H,t,J=7.3Hz), 7.18(2H,d,J=8.2Hz), 7.30(2H,d,J=8.2Hz).

[0466] [製造例4-1-4] 4-ブトキシメチルフェニルアセトヒドロキシモイル クロリド

[0467] [化106]

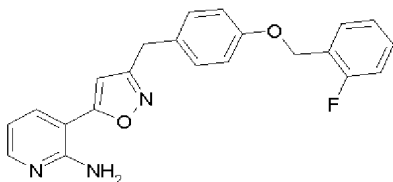


製造例4-1-3に記載の1-ブトキシメチル-4-(2-ニトロエチル)-ベンゼン(55mg、0.23mmol)のメタノール(2mL)溶液に、0℃でナトリウムメトキシド(1.49Mメタノール溶液、47.3 μ L、0.23mmol)を加えた。反応溶液を室温で35分間攪拌した後、反応溶液を減圧下濃縮した。残渣の塩化メチレン(2mL)溶液に、窒素雰囲気下、-78℃でチタニウム(IV)クロライド(28 μ L、0.23mmol)を加え、0℃で30分間攪拌した。反応溶液を0℃で水と酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、硫酸マグネシウムをろ過により取り除いた。その有機層をシリカゲルを用いて濾過し、そのろ液を減圧下留去し、標記化合物(59mg、99%)を粗生成物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.90–0.94(3H,m), 1.36–1.44(2H,m), 1.56–1.64(2H,m), 3.46–3.49(2H,m), 3.79(2H,s), 4.50(2H,s), 7.23–7.26(2H,m), 7.30–7.34(2H,m), 8.29(1H,s).

[0468] [実施例5] 3-(3-(4-(2-フルオロベンジルオキシ)ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0469] [化107]



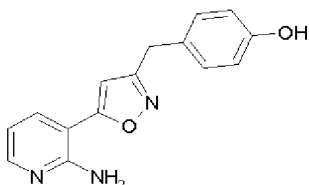
製造例5-1-1に記載の4-(5-(2-アミノ-ピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(4.2mg、0.016mmol)とメタノール(0.4mL)の混合物に、1N 水酸化ナトリウム水溶液(16 μ L、0.016mmol)を加え、減圧下濃縮した。残渣とN,N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)の混合物に2-フルオロベンジルブロミド(2.3 μ L、0.019mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物をそのまま逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(3.3mg、43%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 376.14(MH⁺)

出発物質4-(5-(2-アミノ-ピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノールは以下の方法で合成した。

[0470] [製造例5-1-1]4-(5-(2-アミノ-ピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール

[0471] [化108]



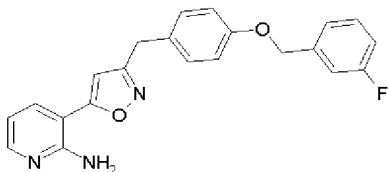
実施例1に記載の3-(3-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン(32mg、0.090mmol)とトリフルオロ酢酸(1mL)の混合物に、室温でチオアニソール(45mg、0.36mmol)を加え、同温で2時間攪

拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルの混合物に反応混合物を加えた。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=4:1)で精製し、標記化合物(24mg、100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.90(2H,s), 6.25(2H,brs), 6.68–6.72(3H,m), 6.76(1H,s), 7.11(2H,d,J=8.6Hz), 7.87(1H,dd,J=1.5,7.7Hz), 8.10(1H,brs), 9.29(1H,s).

[0472] [実施例6] 3-(3-(4-(3-フルオロベンジルオキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0473] [化109]

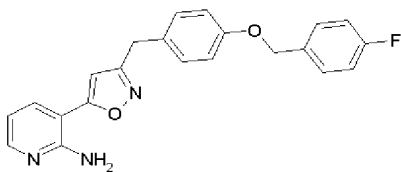


製造例5-1-1に記載の4-(5-(2-アミノピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(4.2mg、0.016mmol)とメタノール(0.4mL)の混合物に、1N 水酸化ナトリウム水溶液(16 μL 、0.016mmol)を加えた後、減圧下濃縮した。残渣とN,N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)の混合物に3-フルオロベンジル ブロミド(2.3 μL 、0.019mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物をそのまま逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(4.3mg、55%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 376.12(MH^+)

[0474] [実施例7] 3-(3-(4-(4-フルオロベンジルオキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0475] [化110]

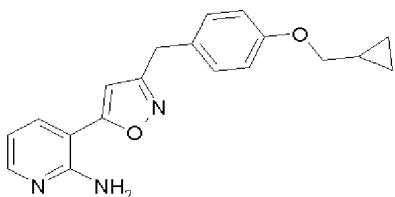


製造例5-1-1に記載の4-(5-(2-アミノ-ピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(4.2mg、0.016mmol)とメタノール(0.4mL)の混合物に、1N 水酸化ナトリウム水溶液(16 μ L、0.016mmol)を加えた後、減圧下濃縮した。残渣とN,N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)の混合物に4-フルオロベンジル ブロミド(2.3 μ L、0.019mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物をそのまま逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いたにて精製し、標記化合物(3.1mg、39%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 376.12(MH⁺)

[0476] [実施例8] 3-(3-(4-シクロプロピルメトキシベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0477] [化111]



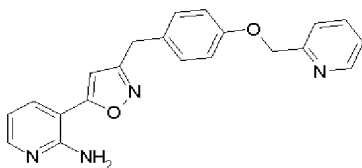
製造例5-1-1に記載の4-(5-(2-アミノ-ピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(4.2mg、0.016mmol)とメタノール(0.4mL)の混合物に、1N 水酸化ナトリウム水溶液(16 μ L、0.016mmol)を加えた後、減圧下濃縮した。残渣とN,N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)の混合物に室温でシクロプロピルメチルブロミド(2.3 μ L、0.019mmol)とヨウ化ナトリウム(1mg、7 μ mol)を加え、60℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷後、そのまま逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を

用いた)にて精製した。溶離液の濃縮の際、トリエチルアミンにて溶離液を中和した。その溶媒を減圧下留去した。残渣を水を用いて洗い、標記化合物(1.6mg, 30%)を得た。

MS m/e (ESI) 322.19(MH^+)

[0478] [実施例9] 3-(3-(4-(ピリジン-2-イルメキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0479] [化112]

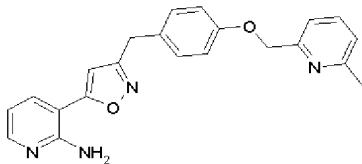


製造例5-1-1に記載の4-(5-(2-アミノピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(4.2mg, 0.016mmol)とメタノール(0.4mL)の混合物に、1N 水酸化ナトリウム水溶液(16 μ L, 0.016mmol)を加えた後、減圧下濃縮した。残渣とN,N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)の混合物に2-ピコリルクロリド(3.1mg, 0.019mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物をそのまま逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた)にて精製し、標記化合物(3.6mg, 39%)をジトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 359.16(MH^+)

[0480] [実施例10] 3-(3-(4-(6-メチルピリジン-2-イルメキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0481] [化113]



製造例5-1-1に記載の4-(5-(2-アミノピリジン-3-イル)-イソキサゾール-

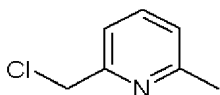
ルー3-イルメチル)-フェノール(50mg、0.19mmol)にメタノール(3mL)と1N水酸化ナトリウム水溶液(0.18mL)を加え超音波をあてて溶解した。この溶液を減圧下濃縮した。得られた残渣に製造例10-1-1に記載の2-クロロメチルー6-メチルーピリジン(31.8mg、0.22mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)を加え60℃で20分間攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)で精製して標記化合物(36mg、51.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.48(3H,s), 3.96(2H,s), 5.10(2H,s), 6.25(2H,brs), 6.69(1H,dd,J=4.8,8.0Hz), 6.79(1H,s), 6.97(2H,d,J=8.0Hz), 7.18(1H,d,J=7.6Hz), 7.25(2H,d,J=8.0Hz), 7.27(1H,d,J=7.6Hz), 7.70(1H,dd,J=7.6,7.6Hz), 7.86(1H,d,J=8.0Hz), 8.08(1H,d,J=4.8Hz).

出発物質2-クロロメチルー6-メチルーピリジンは以下の方法で得た。

[0482] [製造例10-1-1] 2-クロロメチルー6-メチルーピリジン

[0483] [化114]

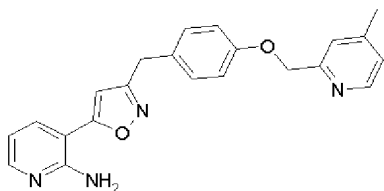


(6-メチルーピリジン-2-イル)-メタノール(1.44g、11.7mmol)、塩化チオニル(1.45mL、19.9mmol)、塩化メチレン(20mL)の溶液を加熱還流下40分間攪拌した。反応溶液を室温に戻した後、減圧下濃縮した。その残渣を重曹水とジエチルエーテルに分配した。その有機層を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(1.42g、85.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.47(3H,s), 4.72(2H,s), 7.22(1H,d,J=7.6Hz), 7.33(1H,d,J=7.6Hz), 7.72(1H,dd,J=7.6,7.6Hz).

[0484] [実施例11] 3-(3-(4-(4-メチルーピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0485] [化115]



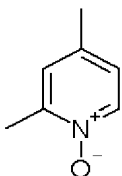
製造例5-1-1に記載の4-(5-(2-アミノピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(50mg、0.19mmol)にメタノール(3mL)、1N水酸化ナトリウム水溶液(0.18mL)を加え超音波を照射して溶解した。この溶液を減圧下濃縮した。得られた残渣に製造例11-1-4に記載の2-クロロメチル-4-メチル-ピリジン(31.8mg、0.22mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)を加え、60℃で10分間攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)で精製して標記化合物(21mg、30.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.33(3H,s), 3.96(2H,s), 5.11(2H,s), 6.25(2H,brs), 6.69(1H,dd,J=4.8,8.0Hz), 6.79(1H,s), 6.98(2H,d,J=8.4Hz), 7.17(1H,d,J=7.6Hz), 7.25(2H,d,J=8.4Hz), 7.34(1H,s), 7.87(1H,d,J=7.6Hz), 8.09(1H,d,J=4.8Hz), 8.41(1H,d,J=4.8Hz).

出発物質2-クロロメチル-4-メチル-ピリジンは以下の方法で合成した。

[0486] [製造例11-1-1] 2,4-ジメチル-ピリジン 1-オキシド

[0487] [化116]

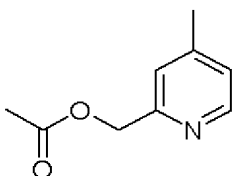


2,4-ルチジン(2.0g、18.7mmol)の塩化メチレン(100mL)溶液に3-クロロペルオキシベンゾイックアシッド(5.07g、29.4mmol)を加え、室温で20分間攪拌した。反応溶液に飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液を少量加え、激しく攪拌した後

、有機層を分離した。その有機層を5N 水酸化ナトリウム水溶液(5.9mL)で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥した。その溶媒を減圧下留去して、標記化合物(1.54g、66.9%)を得た。標記化合物は、精製することなく次の反応に用いた。

[0488] [製造例11-1-2]アセティック アシッド 4-メチルーピリジン-2-イルメチルエステル

[0489] [化117]

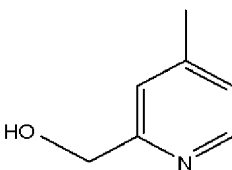


製造例11-1-1に記載の2, 4-ジメチルーピリジン 1-オキシド(1.93g、15.7mmol)に無水酢酸(30mL)を加え、110℃にて10分間攪拌した。反応溶液を室温に戻し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:2ついで酢酸エチル)で精製して、標記化合物(774mg、29.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.11(3H,s), 2.32(3H,s), 5.09(2H,s), 7.16(1H,d,J=5.2Hz), 7.23(1H,s), 8.39(1H,d,J=5.2Hz).

[0490] [製造例11-1-3] (4-メチルーピリジン-2-イル) -メタノール

[0491] [化118]

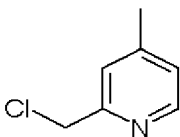


製造例11-1-2に記載のアセティック アシッド 4-メチルーピリジン-2-イルメチル エステル(774mg、4.69mmol)に5N 水酸化ナトリウム水溶液(2mL)とメタノール(4mL)を加え、60℃で10分間攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。分離した水層をさらに酢酸エチルで2回抽出をした。酢酸エチル層を合わせ、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去して、標記化合物(410mg、71.0%)を得た。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.32(3H,s), 4.52(2H,brs), 5.35(1H,brs), 7.06(1H,d,J=5.2Hz), 7.29(1H,s), 8.32(1H,d,J=5.2Hz).

[0492] [製造例11-1-4] 2-クロロメチル-4-メチル-ピリジン

[0493] [化119]

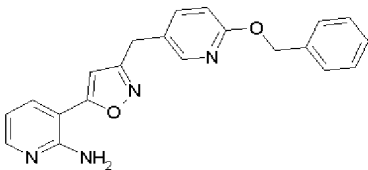


製造例11-1-3に記載の(4-メチル-ピリジン-2-イル)-メタノール(410mg、3.33mmol)、塩化チオニル(0.49mL、6.66mmol)そして塩化メチレン(10mL)の混合溶液を加熱還流下5分間攪拌した。反応溶液を室温に戻した後、反応溶液を減圧下濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルと飽和重曹水に分配した。その有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し表記化合物(340mg、72.1%)を得た。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.37(3H,s), 4.72(2H,s), 7.20(1H,d,J=5.2Hz), 7.38(1H,s), 8.40(1H,d,J=5.2Hz).

[0494] [実施例12] 3-(3-(6-ベンジルオキシ-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0495] [化120]



窒素雰囲気下、製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(400mg、3.39mmol)の無水テトラヒドロフラン(20mL)溶液に、室温で製造例12-1-5に記載の(2-ベンジルオキシ-ピリジン-5-イル)-アセトヒドロキシモイルクロリド(2.50g、9.03mmol)を加えた。その後、トリエチルアミン(1.89mL、13.6mmol)を滴下し、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を室温で水と酢酸エチル

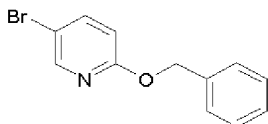
に分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:3ついで1:2)で精製し、標記化合物(315mg、26%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 4.00(2H,s), 5.34(2H,s), 6.27(2H,brs), 6.70(1H,dd,J=4.8,7.6Hz), 6.84(1H,s), 6.86(1H,d,J=8.8Hz), 7.31–7.44(5H,m), 7.69(1H,dd,J=2.4,8.4Hz), 7.87(1H,dd,J=2.0,7.4Hz), 8.09(1H,dd,J=2.4,4.8Hz), 8.17(1H,d,J=2.4Hz).

出発物質(2-ベンジルオキシ-ピリジン-5-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリドは以下の方法で合成した。

[0496] [製造例12-1-1] 2-ベンジルオキシ-5-ブロモピリジン

[0497] [化121]

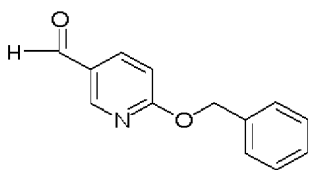


窒素雰囲気下、フェニルメタノール(20.5g、190mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(200mL)溶液に、氷冷下(0℃)で水素化ナトリウム(7.6g、190mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。その後、氷冷下(0℃)で2,5-ジブロモピリジンを加え、室温で60分攪拌した。反応混合物を氷冷下(0℃)で水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:20ついで1:10)で精製し、標記化合物(15.1g、90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.34(2H,s), 6.71–6.73(1H,m), 7.32–7.45(5H,m), 7.64–7.67(1H,m), 8.20–8.21(1H,m).

[0498] [製造例12-1-2] 6-ベンジルオキシ-ピリジン-3-カルバルデヒド

[0499] [化122]

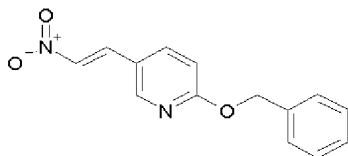


窒素雰囲気下、製造例12-1-1に記載の2-ベンジルオキシ-5-ブロモピリジン(15.1g、57.0mmol)の無水テトラヒドロフラン(250mL)溶液に、ドライアイス-エタノールバス(-78℃)で冷却下、n-ブチルリチウム(2.67M n-ヘキサン溶液、25.6mL、68.4mmol)を滴下し、-78℃で30分間攪拌した。その後、N,N-ジメチルホルムアミド(6.60mL、85.5mmol)を-78℃に加え、30分間攪拌した。反応混合物に水と酢酸エチルを加え、室温で10分間攪拌させた後、有機層を分離した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:7ついで1:5)で精製し、標記化合物(4.87g、40%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.49(2H,s), 6.89–6.92(1H,m), 7.34–7.48(5H,m), 8.07–8.10(1H,m), 8.64–8.65(1H,m), 9.97(1H,s).

[0500] [製造例12-1-3] 2-ベンジルオキシ-5-((E)-2-ニトロビニル)-ピリジン

[0501] [化123]



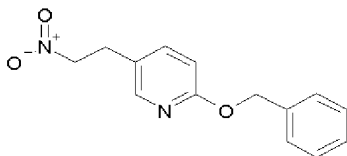
窒素雰囲気下、製造例12-1-2に記載の6-ベンジルオキシピリジン-3-カルバルデヒド(4.87g、22.8mmol)の酢酸(30mL)溶液に、室温でニトロメタン(6.96g、114mmol)、酢酸アンモニウム(3.51g、45.6mmol)を加え、110℃で2.5時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去し、標記化合物(5.60g、96%)を粗生成物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 5.43(2H,s), 7.01(1H,d,J=8.8Hz), 7.34

—7.47(5H,m), 8.16(1H,d,J=13.6Hz), 8.24(1H,d,J=13.6Hz), 8.27(1H,dd,J=2.4,8.8 Hz), 8.64(1H,d,J=2.4Hz).

[0502] [製造例12-1-4] 2-ベンジルオキシ-5-(2-ニトロエチル)ピリジン

[0503] [化124]

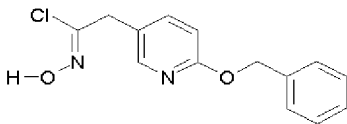


窒素雰囲気下、製造例12-1-3に記載の2-ベンジルオキシ-5-((E)-2-ニトロビニル)-ピリジン(5.80g、22.8mmol)、酢酸(5.80mL)のジメチルスルホキシド(70mL)溶液に、適宜冷却しながら室温で水素化ホウ素ナトリウム(1.44g、36.2mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:4)で精製し、標記化合物(2.50g、43%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.17(2H,t,J=6.8Hz), 4.84(2H,d,J=6.8Hz), 5.31(2H,s), 6.84(1H,d,J=8.4Hz), 7.31-7.42(5H,m), 7.68(1H,dd,J=2.4,8.4Hz), 8.06(1H,d,J=2.4Hz).

[0504] [製造例12-1-5] (2-ベンジルオキシ-ピリジン-5-イル)-アセトヒドロキシモイルクロリド

[0505] [化125]



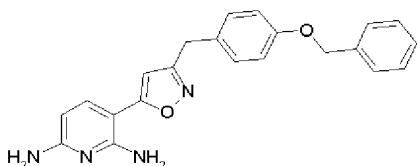
窒素雰囲気下、製造例12-1-4に記載の2-ベンジルオキシ-5-(2-ニトローエチル)-ピリジン(3.97g、15.4mmol)のメタノール(25mL)溶液に、室温でリチウムメトキシド(1.17g、30.8mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣に無水塩化メチレン(30mL)と無水テトラヒドロフラン(20mL

を加えた。ドライアイス－エタノールバス(−78℃)で冷却下、反応混合物にチタニウム(IV)クロリド(5.42mL、49.3mmol)を滴下し、0℃で45分間攪拌した。氷冷下(0℃)、反応混合物に水、酢酸エチルそしてテトラヒドロフランを加え、有機層を分離した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去し、標記化合物(3.4g、80%)を粗生成物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.79(2H,s), 5.34(2H,s), 6.87(1H,d,J=8.4Hz), 7.30–7.62(5H,m), 7.61(1H,dd,J=2.4,8.4Hz), 7.08(1H,d,J=2.4Hz), 11.8(1H,s).

[0506] [実施例13] 3-(3-(4-ベンジルオキシベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[0507] [化126]



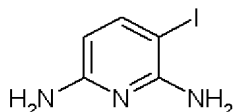
製造例1-1-3に記載の4-ベンジルオキシフェニルアセトヒドロキシモイルクロリド(140mg、0.51mmol)とテトラヒドロフラン(10mL)の混合物に、製造例13-1-3に記載の3-エチニルピリジン-2,6-ジアミン(102mg、0.76mmol)とトリエチルアミン(0.71mL、5.1mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。さらに反応混合物を55℃で1.5時間攪拌した。反応溶液を室温まで放冷後、減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)でろ過し、粗生成物を得た。粗生成物を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル－水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製した。減圧下溶媒溜去後、残渣をNHシリカゲルを用いてろ過し、標記化合物(51mg、27%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.87(2H,s), 5.07(2H,s), 5.79(2H,brs), 5.82(1H,d,J=8.6Hz), 6.10(2H,brs), 6.34(1H,s), 6.94–6.98(2H,m), 7.20–7.24(2H,m), 7.30–7.45(5H,m), 7.51(1H,d,J=8.4Hz).

出発物質3-エチニル-ピリジン-2, 6-ジアミンは以下の方法で合成した。

[0508] [製造例13-1-1] 3-ヨード-ピリジン-2, 6-ジアミン

[0509] [化127]

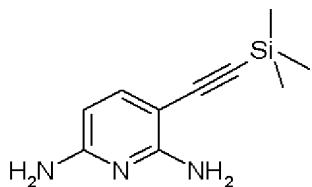


2, 6-ジアミノピリジン(100g、916mmol)をジメチルスルホキシド(400mL)に溶解し、室温攪拌下にN-ヨードスクシンイミド(100g、445mmol)を一度に加えた。反応溶液を室温で10分攪拌した。反応溶液に水(3.5L)を加え、析出した固体をろ過して除いた。得られた水層を酢酸エチル(1.3L)で3回抽出した。酢酸エチル層を合わせ、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=2:3)で精製し、標記化合物(23.8g、22.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.41(2H, brs), 5.57(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 5.64(2H, brs), 7.37(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

[0510] [製造例13-1-2] 3-トリメチルシリルエチニル-ピリジン-2, 6-ジアミン

[0511] [化128]



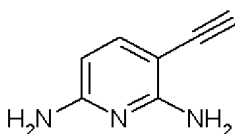
アルゴン気流下、製造例13-1-1に記載の3-ヨード-ピリジン-2, 6-ジアミン(20.0g、85.2mmol)、トリメチルシリルアセチレン(24.2mL、170mmol)、ヨウ化銅(I)(3.25g、17.0mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(19.1g、148mmol)、N-メチルピロリジノン(286mL)の混合物にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(9.81g、8.52mmol)を加え、室温で30分攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。酢酸エチル層を水で4回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥

し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝4：1ついで1：1）で精製した。溶出液を減圧下濃縮して得られた固体を少量の酢酸エチルを含有するヘプタンで洗浄し、標記化合物（10.5g、60.0%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.20(9H,s), 5.53(2H,brs), 5.66(1H,d,J=8.0Hz), 5.95(2H,brs), 7.11(1H,d,J=8.0Hz).

[0512] [製造例13-1-3] 3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン

[0513] [化129]

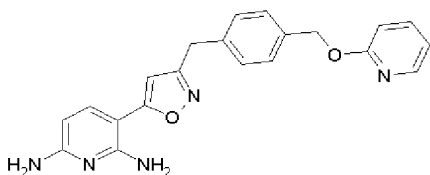


製造例13-1-2に記載の3-トリメチルシリルエチニル-ピリジン-2,6-ジアミン（7.0g、34.1mmol）のテトラヒドロフラン（100mL）溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリド（1M テトラヒドロフラン溶液、17mL、17mmol）を氷冷下に加え、ついで室温で10分攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、標記化合物（3.35g、73.8%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.08(1H,s), 5.57(2H,brs), 5.68(1H,d,J=8.0Hz), 5.89(2H,brs), 7.14(1H,d,J=8.0Hz).

[0514] [実施例14] 3-(3-(4-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル-ピリジン-2,6-ジアミン

[0515] [化130]



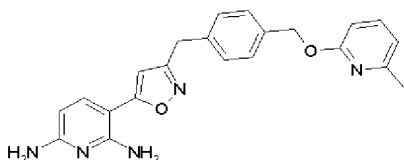
製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン（120mg、0.

90mmol)と製造例2-1-5に記載の4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニルーアセトヒドロキシモイル クロリド(390mg、1.41mmol)のテトラヒドロフラン(5.0 mL)溶液に、トリエチルアミン(502 μ L、3.6mmol)を0°Cで加えた。その反応混合物を室温で1時間30分間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1ついで酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(290mg、86.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.95(2H,s), 5.31(2H,s), 5.79(2H,brs), 5.82(1H,d,J=8.4Hz), 6.11(2H,brs), 6.37(1H,s), 6.84-6.86(1H,m), 6.97-7.00(1H,m), 7.31(2H,d,J=8.2Hz), 7.39(2H,d,J=8.2Hz), 7.51(1H,d,J=8.4Hz), 7.69-7.73(1H,m), 8.16-8.18(1H,m).

[0516] [実施例15] 3-(3-(4-(6-メチル-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[0517] [化131]



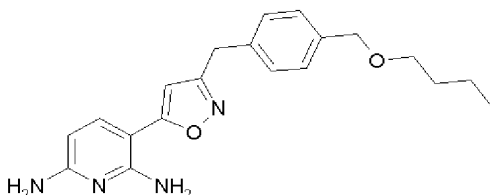
窒素雰囲気下、製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン(300mg、2.25mmol)の無水テトラヒドロフラン(30mL)溶液に、室温で製造例3-1-5に記載の(4-(6-メチル-ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニルーアセトヒドロキシモイル クロリド(1.50g、5.16mmol)を加えた。その後、室温でトリエチルアミン(1.25mL、9.00mmol)を滴下し、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に室温で水、酢酸エチルを加え有機層を分離した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=2:1)で精製し、標記化合物(637mg、73%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.39(3H,s), 3.96(2H,s), 5.29(2H,s), 5.

.80(2H,brs), 5.83(1H,d,J=8.8Hz), 6.11(2H,brs), 6.37(1H,s), 6.63(1H,dd,J=0.4,8.2Hz), 6.83(1H,dd,J=0.4,7.4Hz), 7.31(2H,d,J=8.0Hz), 7.41(2H,d,J=8.4Hz), 7.51(1H,d,J=8.4Hz), 7.58(1H,t,J=8.0Hz).

[0518] [実施例16] 3-(3-(4-ブトキシメチル-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[0519] [化132]

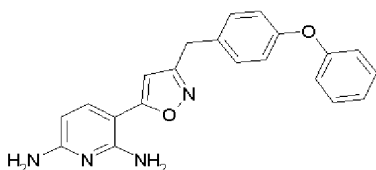


製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン2,6-ジアミン(14.6mg、0.11mmol)と製造例4-1-4に記載の4-ブトキシメチル-フェニル-アセトヒドロキシモイルクロリド(28mg、0.11mmol)のテトラヒドロフラン溶液に、トリエチルアミン(31 μ L、0.22mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応溶液を室温で水と酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=2:1)で精製した後、更に逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた)にて精製し、標記化合物(6.7mg、13%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 353.34(MH⁺)

[0520] [実施例17] 3-(3-(4-フェノキシベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[0521] [化133]



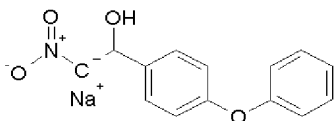
窒素雰囲気下、製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン(170mg、1.28mmol)の無水テトラヒドロフラン(10mL)溶液に、室温で製造例17-1-4に記載の(4-フェノキシ-ベンゼン)-アセトヒドロキシモイルクロリド(652mg、2.49mmol)を加えた。その後、トリエチルアミン(714 μ L、5.12mmol)を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を室温で水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:2ついで2:1)で精製し、標記化合物(314mg、68%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.00(2H,s), 4.74(2H,brs), 5.50(2H,brs), 5.94(1H,d,J=8.8Hz), 6.03(1H,s), 6.96-7.02(2H,m), 7.08-7.12(1H,m), 7.22-7.26(5H,m), 7.30-7.35(1H,m), 7.52(1H,d,J=8.8Hz).

出発物質(4-フェノキシ-ベンゼン)-アセトヒドロキシモイルクロリドは以下の方法で合成した。

[0522] [製造例17-1-1] ソジウム 2-ニトロ-1-(4-フェノキシ-フェニル)-エタノエート

[0523] [化134]



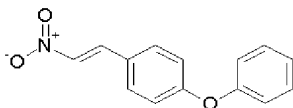
窒素雰囲気下、4-フェノキシベンズアルデヒド(1.5g、7.56mmol)のメタノール(12mL)溶液に、室温でナトリウムメトキシド(1.49M メタノール溶液、0.19mL、0.91mmol)を滴下した。氷冷下(0°C)で反応溶液にニトロメタン(530 μ L、9.84mmol)を滴下した後、室温でナトリウムメトキシド(1.49M メタノール溶液、1.66mL、8.16mmol)を滴下し、室温で30分間攪拌した。析出した固体をろ取し、それを減圧下乾燥し、さらにトルエンで共沸させて固体を乾燥させることにより、標記化合物(1.17g、55%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.38(1H,m), 5.73(1H,d,J=5.2Hz), 6.58

(1H,d,J=4.4Hz), 6.91–7.00(4H,m), 7.09–7.13(1H,m), 7.34–7.39(4H,m).

[0524] [製造例17-1-2] 1-((E)-2-ニトロビニル)-4-フェノキシベンゼン

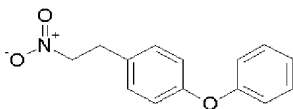
[0525] [化135]



窒素雰囲気下、製造例17-1-1に記載のソジウム 2-ニトロ-1-(4-フェノキシフェニル)-エタノレート(1.17g、4.16mmol)、無水酢酸(510mg、4.99mmol)、トリエチルアミン(696 μ L、4.99mmol)の無水テトラヒドロフラン(20mL)溶液を室温で終夜攪拌した。反応混合物を室温で水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去し、標記化合物(1.4g、70%、純度約50%)を粗生成物として得た。

[0526] [製造例17-1-3] 1-(2-ニトロエチル)-4-フェノキシベンゼン

[0527] [化136]

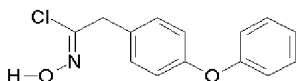


窒素雰囲気下、製造例17-1-2に記載の1-((E)-2-ニトロビニル)-4-フェノキシベンゼン(1.40g、2.90mmol、純度約50%)のメタノール(15mL)溶液に、適宜冷却しながら室温で水素化ホウ素ナトリウム(274mg、7.25mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。その後、適宜冷却しながら室温で水を滴下した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:5)で精製し、標記化合物(199mg、28%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.21(2H,t,J=6.8Hz), 4.84(2H,t,J=6.8Hz), 6.94–7.00(4H,m), 7.11–7.15(1H,m), 7.28–7.30(2H,m), 7.36–7.40(2H,m).

[0528] [製造例17-1-4](4-フェノキシベンゼン)-アセトヒドロキシモイル クロリド

[0529] [化137]

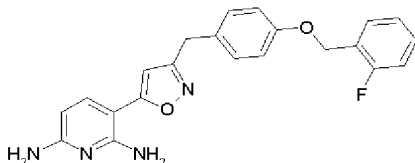


窒素雰囲気下、製造例17-1-3に記載の1-(2-ニトロエチル)-4-フェノキシベンゼン(100mg、0.41mmol)のメタノール(3mL)溶液に、ナトリウムメトキシド(1.49Mメタノール溶液、83.9 μ L、0.41mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣に無水塩化メチレン(3mL)を加えた。氷冷下(0℃)で反応混合物にチタニウム(IV)クロリド(54.2 μ L、0.49mmol)を滴下し、室温で30分間攪拌した。氷冷下(0℃)、反応混合物に水、酢酸エチル、テトラヒドロフランを加え、分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:5)で精製し、標記化合物(51mg、47%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.80(2H,s), 6.96-7.03(4H,m), 7.12-7.16(1H,m), 7.26-7.28(2H,m), 7.36-7.41(2H,m), 11.7(1H,s).

[0530] [実施例18]3-(3-(4-(2-フルオロベンジルオキシ)ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[0531] [化138]



製造例18-1-1に記載の4-(5-(2,6-ジアミノピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(72.4mg、0.26mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、5N水酸化ナトリウム水溶液(51.2 μ L、0.26mmol)を加え、5分間超音波を照射した。次いで、反応溶液を減圧下濃縮し、固形物(77.9mg)を

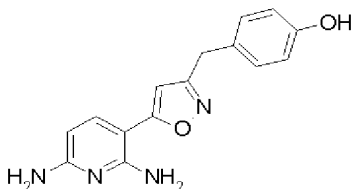
得た。この得られた固形物(14.5mg, 0.05mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液に、2-フルオロベンジルブロミド(11.5 μ L, 0.10mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。有機層を水および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製した後、さらに逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いたにて精製し、標記化合物(6.7mg, 36%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.96(2H,s), 4.57(2H,brs), 5.12(2H,s), 5.90(2H,brs), 5.91(1H,d,J=8.4Hz), 5.98(1H,s), 6.95(2H,d,J=8.4Hz), 7.05–7.11(1H,m), 7.14–7.24(1H,m), 7.20(2H,d,J=8.4Hz), 7.28–7.33(1H,m), 7.48(1H,d,J=8.4Hz), 7.45–7.51(1H,m).

MS m/e (ESI) 391.01(MH^+)

[0532] [製造例18-1-1] 4-(5-(2,6-ジアミノピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール

[0533] [化139]



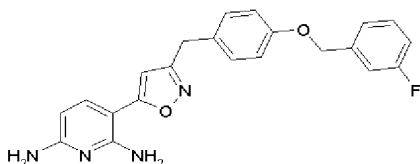
実施例13に記載の3-(3-(4-ベンジルオキシベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン(100mg, 0.27mmol)のトリフルオロ酢酸(3mL)溶液に、室温にてチオアニソール(126 μ L)を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液に0°Cで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(72.4mg, 95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.82(2H,s), 5.79(2H,brs), 5.83(1H,d,J

=8.4Hz), 6.10(2H,brs), 6.32(1H,s), 6.70(2H,d,J=8.4Hz), 7.09(2H,d,J=8.4Hz), 7.51(1H,d,J=8.4Hz), 9.27(1H,s).

[0534] [実施例19] 3-(3-(4-(3-フルオロベンジルオキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[0535] [化140]

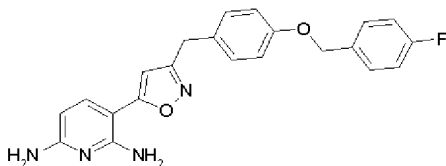


製造例18-1-1に記載の4-(5-(2,6-ジアミノピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(72.4mg, 0.26mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、5N 水酸化ナトリウム水溶液(51.2 μ L, 0.26mmol)を加え、5分間超音波を照射した。次いで、反応溶液を減圧下濃縮し、固形物(77.9mg)を得た。この得られた固形物(11.3mg, 0.04mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液に、3-フルオロベンジルブロミド(9.1 μ L, 0.07mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製した。さらに逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた)にて精製し、標記化合物(6.7mg, 36%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 391.34(MH⁺)

[0536] [実施例20] 3-(3-(4-(4-フルオロベンジルオキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[0537] [化140]



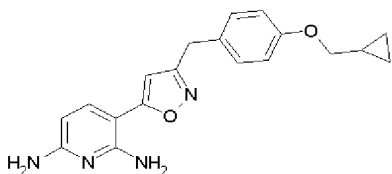
製造例18-1-1に記載の4-(5-(2, 6-ジアミノ-ピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(72.4mg, 0.26mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、5N 水酸化ナトリウム水溶液(51.2 μ L, 0.26mmol)を加え、5分間超音波を照射した。次いで、反応溶液を減圧下濃縮し、固形物(77.9mg)を得た。この得られた固形物(13.7mg, 0.05mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液に、4-フルオロベンジルブロミド(11.2 μ L, 0.09mmol)を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製した後、混合物を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、さらにプレパラティブ薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製し、標記化合物(4.0mg, 18%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3-d_6) δ (ppm): 3.96(2H,s), 4.53(2H,brs), 5.00(2H,s), 5.30(2H,brs), 5.91(1H,d,J=8.0Hz), 5.98(1H,s), 6.92(2H,dd,J=2.0,6.8Hz), 7.05-7.15(2H,m), 7.20(2H,d,J=8.4Hz), 7.26-7.46(2H,m), 7.48(1H,d,J=8.0Hz).

MS m/e (ESI)391.04(MH^+)

[0538] [実施例21] 3-(3-(4-シクロプロピルメトキシ-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン

[0539] [化141]



製造例18-1-1に記載の4-(5-(2, 6-ジアミノ-ピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(72.4mg, 0.26mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、5N 水酸化ナトリウム水溶液(51.2 μ L, 0.26mmol)を加え、5分間超音波を照射した。次いで、反応溶液を減圧下濃縮し、固形物(77.9mg)を得た。この得られた固形物(8.3mg, 0.03mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(1

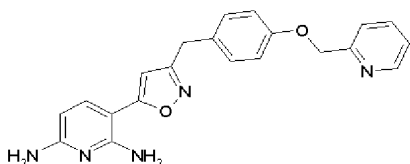
mL) 溶液に、シクロプロピルメチルブロミド (5.3 μ L, 0.06mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。混合物を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた) にて精製し、さらにプレパラティブ薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (1.1mg, 12%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3-d_6) δ (ppm): 0.33–0.36(2H,m), 0.63–0.66(2H,m), 1.24–1.29(1H,s), 3.79(2H,d,J=4.8Hz), 3.96(2H,s), 4.57(2H,brs), 5.34(2H,brs), 5.92(1H,d,J=8.4Hz), 5.99(1H,s), 6.87(2H,dd,J=2.0,6.8Hz), 7.19(2H,dd,J=2.0,6.8Hz), 7.49(1H,d,J=8.4Hz).

MS m/e (ESI) 337.11(MH^+)

[0540] [実施例22] 3-(3-(4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[0541] [化142]



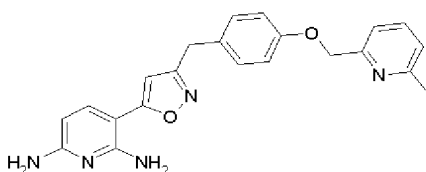
製造例18-1-1に記載の4-(5-(2,6-ジアミノピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール (49.7mg, 0.18mmol) のテトラヒドロフラン (3mL) 溶液に、5N 水酸化ナトリウム水溶液 (35.2 μ L, 0.18mmol) を加え、5分間超音波を照射した。次いで、反応溶液を減圧下濃縮し、固形物 (90.6mg) を得た。この得られた固形物をN,N-ジメチルホルムアミド (3mL) 溶液にした。2-ピコリルクロリド塩酸塩 (50mg, 0.39mmol) にテトラヒドロフラン (390 μ L)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (390 μ L, 0.39mol) を加え、有機層を分離し、2-ピコリルクロリドのテトラヒドロフラン溶液を得た。この溶液の一部 (0.30mL) を上述のN,N-ジメチルホルムアミド溶液に加え、室温で15時間攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (42.5mg, 38%) を得た。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.88(2H,s), 5.15(2H,s), 5.79(2H,brs), 5.83(1H,dd,J=1.2,8.4Hz), 6.11(2H,brs), 6.35(1H,s), 6.97(2H,d,J=8.0Hz), 7.22(2H,d,J=8.4Hz), 7.33(1H,dd,J=5.2,8.0Hz), 7.49(1H,d,J=8.0Hz), 7.51(1H,d,J=8.0), 7.82(1H,dd,J=8.0,8.0Hz), 8.57(1H,dd,J=0.8,4.8Hz).

MS m/e (ESI) 374.28(MH $^+$)

[0542] [実施例23] 3-(3-(4-(6-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[0543] [化143]

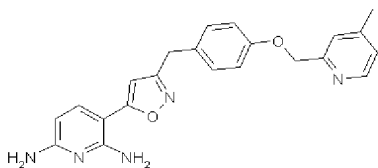


製造例18-1-1に記載の4-(5-(2,6-ジアミノ-ピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(150mg、0.53mmol)にメタノール(3mL)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(0.53mL)を加え超音波をあてて溶解した。この溶液を減圧下濃縮した。得られた残渣に製造例10-1-1に記載の2-クロロメチル-6-メチル-ピリジン(90.2mg、0.64mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)を加え、60℃で2時間50分攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:2、ついで酢酸エチル)で精製して標記化合物(106mg,51.5%)を得た。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.48(3H,s), 3.88(2H,s), 5.10(2H,s), 5.78(2H,brs), 5.82(1H,d,J=8.4Hz), 6.10(2H,brs), 6.34(1H,s), 6.96(2H,d,J=8.0Hz), 7.18(1H,d,J=8.0Hz), 7.22(2H,d,J=8.0Hz), 7.27(1H,d,J=8.0Hz), 7.50(1H,d,J=8.4Hz), 7.70(1H,dd,J=8.0,8.0Hz).

[0544] [実施例24] 3-(3-(4-(4-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[0545] [化144]

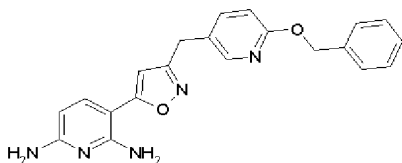


製造例18-1-1に記載の4-(5-(2,6-ジアミノ-ピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(80mg、0.28mmol)にメタノール(4mL)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(0.29mL)を加え超音波をあてて溶解した。この溶液を減圧下濃縮した。得られた残渣に製造例11-1-4に記載の2-クロロメチル-4-メチル-ピリジン(50.9mg、0.36mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)を加え60℃で10分攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:2、ついで酢酸エチル)で精製して標記化合物(40mg、36.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm): 2.32(3H,s), 3.88(2H,s), 5.10(2H,s), 5.79(2H,brs), 5.82(1H,d,J=8.4Hz), 6.10(2H,brs), 6.35(1H,s), 6.97(2H,d,J=8.0Hz), 7.15(1H,d,J=5.2Hz), 7.22(2H,d,J=8.0Hz), 7.34(1H,s), 7.50(1H,d,J=8.4Hz), 8.41(1H,d,J=5.2Hz).

[0546] [実施例25] 3-(3-(6-ベンジルオキシ-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[0547] [化145]



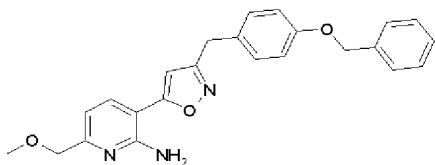
窒素雰囲気下、製造例13-1-3に記載の3-エチル-ピリジン-2,6-ジアミン(230mg、1.73mmol)の無水テトラヒドロフラン(20mL)溶液に、室温で製造例12-1-5に記載の(2-ベンジルオキシ-ピリジン-5-イル)-アセトヒドロキシモイルクロリド(1.00g、3.61mmol)を加えた。その混合物にトリエチルアミン(965 μ L、6.92mmol)を滴下し、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を室温で水と酢

酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=2:1)で精製し、標記化合物(470mg、73%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.92(2H,s), 5.33(2H,s), 5.81(2H,brs), 5.83(1H,d,J=8.4Hz), 6.11(2H,brs), 6.40(1H,s), 6.85(1H,d,J=8.8Hz), 7.31–7.39(3H,m), 7.42–7.44(2H,m), 7.52(1H,d,J=8.4Hz), 7.66(1H,dd,J=2.4,8.4Hz), 8.14(1H,d,J=2.4Hz).

[0548] [実施例26] 3-(3-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-6-メトキシメチル-ピリジン-2-イルアミン

[0549] [化146]



製造例1-1-3に記載の4-(ベンジルオキシ-フェニル)-アセトヒドロキシモイルクロリド(19mg、0.069mmol)とテトラヒドロフラン(1mL)の混合物に、室温で製造例26-1-7に記載の3-エチニル-6-メトキシメチル-ピリジン-2-イルアミン(8.6mg、0.053mmol)とトリエチルアミン(15 μ L、0.11mmol)を加え、室温で5.5時間攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン(3:2)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=2:3)で精製し、標記化合物(8.8mg、41%)を得た。

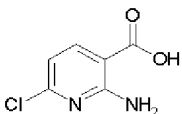
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.47(3H,s), 3.99(2H,s), 4.42(2H,s), 5.05(2H,s), 5.50(2H,brs), 6.23(1H,s), 6.82(1H,d,J=7.9Hz), 6.93–6.97(2H,m), 7.18–7.22(2H,m), 7.31–7.44(5H,m), 7.72(1H,d,J=7.7Hz).

出発物質3-エチニル-6-メトキシメチル-ピリジン-2-イルアミンは以下の方法

で合成した。

[0550] [製造例26-1-1] 2-アミノ-6-クロロニコチン酸 アシド

[0551] [化147]

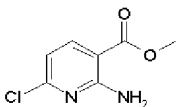


2, 6-ジクロロニコチン酸アシド (31g, 0.14mol) と28%アンモニア水溶液 (200mL) の混合物を封管中135℃で10時間攪拌した。その反応溶液を室温まで放冷後、減圧下で過剰のアンモニアガスを留去した。残渣に全量1000mLになるまで水を加え、その混合物を0℃に冷却し、クエン酸をpH6程度まで加えた。析出した固体をろ取して、標記化合物 (12g, 49%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 6.63(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.55(2H, brs), 8.02(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

[0552] [製造例26-1-2] 2-アミノ-6-クロロニコチン酸 アシド メチル エステル

[0553] [化148]

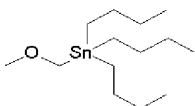


メタノール (50mL) に氷冷下で濃硫酸 (25mL) と製造例26-1-1に記載の2-アミノ-6-クロロニコチン酸 アシド (4.3g, 25mmol) を加え、70℃で5時間攪拌した。反応混合物を放冷後、炭酸水素ナトリウム (90g) 水溶液を加えて中和した。析出した固体をろ過し、標記化合物 (3.2g, 17mmol, 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.88(3H, s), 6.62(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.05(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

[0554] [製造例26-1-3] トリブチルーメトキシメチルースズ

[0555] [化149]

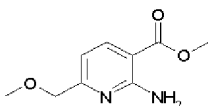


ジイソプロピルアミン(9.4mL、67mmol)とテトラヒドロフラン(150mL)の混合物に -78°C でn-ブチルリチウム(2.4M n-ヘキサン溶液、25mL、61mmol)を滴下し、同温で30分間攪拌した。反応混合物に同温で水素化トリブチルスズ(16mL、61mmol)を滴下後、 0°C で30分間攪拌した。反応混合物を -78°C に冷却し、クロロメチルメチルエーテル(4.6mL、61mmol)を滴下した。反応混合物を徐々に室温まで昇温した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:30)にて精製し、標記化合物(18g、86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.88-0.93(15H,m), 1.26-1.35(6H,m), 1.47-1.55(6H,m), 3.30(3H,s), 3.71(2H,t,J=6.8Hz).

[0556] [製造例26-1-4] 2-アミノ-6-メトキシメチル-ニコチン酸 アシド メチル エステル

[0557] [化150]

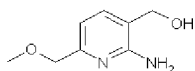


製造例26-1-2に記載の2-アミノ-6-クロロ-ニコチン酸 アシド メチル エステル(1.4g、7.6mmol)、製造例26-1-3に記載のトリブチル-メトキシメチル-スズ(3.1g、9.1mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(440mg、0.38mmol)、およびN-メチルピロリジノン(20mL)の混合物を 130°C で3.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷後、反応混合物にフッ化カリウム水溶液と酢酸エチルを加え、セライトを用いてろ過した。有機層を分離し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:2)にて精製し、標記化合物(0.93g、63%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.47(3H,s), 3.88(3H,s), 4.41 (2H,s), 6.74(1H,d,J=7.9Hz), 8.14(1H,d,J=7.9Hz).

[0558] [製造例26-1-5] (2-アミノ-6-メトキシメチル-ピリジン-3-イル)メタノール

[0559] [化151]

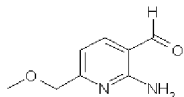


水素化アルミニウムリチウム(80%、220mg、4.6mmol)とテトラヒドロフラン(5mL)の混合物に、0℃で製造例26-1-4に記載の2-アミノ-6-メトキシメチル-ニコチン酸 アシド メチル エステル(300mg、1.5mmol)を加え、同温で20分間攪拌した。反応混合物に0℃で28%アンモニア水溶液を滴下した。その混合物を室温まで昇温後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(260mg、100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.45(3H,s), 4.39(2H,s), 4.62(2H,s), 5.03(2H,brs), 6.70(1H,d,J=7.3Hz), 7.31(1H,d,J=7.5Hz).

[0560] [製造例26-1-6] 2-アミノ-6-メトキシメチル-ピリジン-3-カルバルデヒド

[0561] [化152]

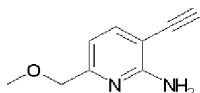


製造例26-1-5に記載の(2-アミノ-6-メトキシメチル-ピリジン-3-イル)メタノール(260mg、1.5mmol)と塩化メチレン(15mL)の混合物に、二酸化マンガン(1.3g、15mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物をセライトを用いてろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=3:2)にて精製し、標記化合物(210mg、81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.48(3H,s), 4.44(2H,s), 6.87(1H,d,J=7.9Hz), 7.82(1H,d,J=7.7Hz), 9.84(1H,s).

[0562] [製造例26-1-7] 3-エチニル-6-メトキシメチル-ピリジン-2-イルアミン

[0563] [化153]

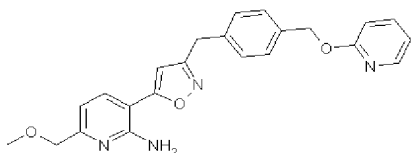


ジイソプロピルアミン(0.15mL、1.1mmol)とテトラヒドロフラン(2mL)の混合物に、 -78°C でn-ブチルリチウム(1.6M n-ヘキサン溶液、0.68mL、1.1mmol)を滴下し、同温で30分間攪拌した。反応混合物に -78°C でトリメチルシリルジアゾメタン(2M n-ヘキサン溶液、0.50mL、0.99mmol)を加え、同温で30分間攪拌した。反応混合物に -78°C で、製造例26-1-6に記載の2-アミノ-6-メトキシメチル-ピリジン-3-カルバルデヒド(150mg、0.90mmol)とテトラヒドロフラン(1.5mL)の混合物を滴下し、 0°C で30分間攪拌した。反応混合物を -78°C に冷却後、酢酸(0.10mL)とテトラヒドロフラン(1mL)の混合物を滴下した。反応混合物を徐々に 0°C まで昇温し、水と酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=2:3)にて精製し、標記化合物(73mg、50%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.40(1H,s), 3.45(3H,s), 4.39(2H,s), 5.07(2H,brs), 6.72(1H,d,J=7.7Hz), 7.58(1H,d,J=7.5Hz).

[0564] [実施例27] 6-メトキシメチル-3-(3-(4-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0565] [化154]



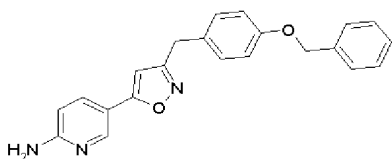
製造例2-1-5に記載の4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル-アセトヒドロキシモイル クロリド(18mg、0.064mmol)とテトラヒドロフラン(1mL)の混合物に、製造例26-1-7に記載の3-エチニル-6-メトキシメチル-ピリジン-2-イルアミン(8.6mg、0.053mmol)とトリエチルアミン(15 μL 、0.11mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を室温で水と酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=2:3)で精製し、標記化合物(10mg、48%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.47(3H,s), 4.07(2H,s), 4.44(2H,s), 5.37(2H,s), 5.56(2H,brs), 6.25(1H,s), 6.79–6.84(2H,m), 6.87–6.91(1H,m), 7.30(2H,d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.44(2H,d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.57–7.61(1H,m), 7.73(1H,d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.18(1H, d, $J=4.2\text{Hz}$).

[0566] [実施例28] 5-(3-(4-ベンジルオキシベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0567] [化155]



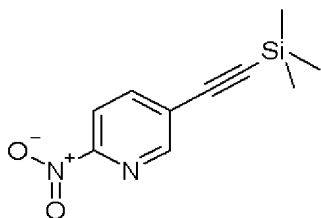
製造例28-1-3に記載の5-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(10mg、85 μmol)と製造例1-1-3に記載の4-ベンジルオキシフェニル-アセトヒドロキシモイル クロライド(70mg、0.25mmol)のテトラヒドロフラン(2mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(35 μL 、0.25mmol)を加え、室温で3時間40分攪拌した。反応溶液を0℃で水と酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(1mg、3%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 358.00(MH^+)

出発物質5-エチニル-ピリジン-2-イルアミンは以下の方法で合成した。

[0568] [製造例28-1-1] 2-ニトロ-5-トリメチルシリルエチニル-ピリジン

[0569] [化156]

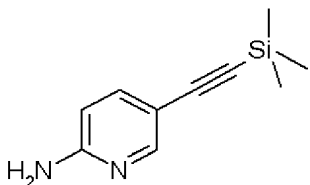


5-ブロモ-2-ニトロピリジン(1.00g、4.93mmol)のN-メチルピロリジノン(20 mL)溶液に、室温でトリメチルシリルアセチレン(1.39mL、9.85mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(114mg、985 μ mol)、ヨウ化銅(I)(37.5mg、197 μ mol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.72mL、9.85mmol)を加え、窒素雰囲気下、65℃で4時間攪拌した。反応溶液を0℃で水と酢酸エチルに分配した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=6:1)にて精製し、標記化合物(490mg、45%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.298(9H,s), 8.03–8.05(1H,m), 8.22(1H,J=8.4Hz), 8.66(1H,d,J=2.0Hz).

[0570] [製造例28-1-2] 5-トリメチルシリルエチニル-2-イルアミン

[0571] [化157]



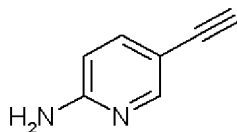
製造例28-1-1に記載の2-ニトロ-5-トリメチルシリルエチニル-ピリジン(405mg、1.84mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)、水(5mL)溶液に、室温で鉄粉(514mg、9.21mmol)、塩化アンモニウム(197mg、3.69mmol)を加え、70℃で75分間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、セライトろ過を行い、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)にて精製し、標記化合物(319mg、91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.237(9H,s), 4.73(2H,brs), 6.44(1H,d,J=8.6

Hz), 7.51(1H,dd,J=2.2,8.4Hz), 8.19(1H,d,J=2.2Hz).

[0572] [製造例28-1-3] 5-エチニル-ピリジン-2-イルアミン

[0573] [化158]

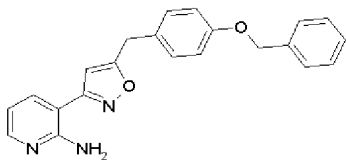


製造例28-1-2に記載の5-トリメチルシリルエチニル-ピリジン-2-イルアミン(26mg、137 μ mol)のテトラヒドロフラン(1mL)、メタノール(1mL)溶液に、室温で炭酸カリウム(37.9mg、274 μ mol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液を0°Cで水と酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)にて精製し、標記化合物(16mg、99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.07(1H,s), 4.73(2H,brs), 6.46(1H,d,J=8.6 Hz), 7.53(1H,dd,J=2.2,8.6Hz), 8.21(1H,s).

[0574] [実施例29] 3-(5-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-イソキサゾール-3-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0575] [化159]



窒素雰囲気下、製造例29-2-3に記載の3-(5-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-イソキサゾール-3-イル)-5-クロロ-ピリジン-2-イルアミン(50mg、0.13mmol)のN-メチルピロリジノン(2mL)溶液に、室温でギ酸(7.3 μ L、0.19mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(67 μ L、0.38mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(15mg、13 μ mol)を加え、100°Cで2時間20分攪

拌した。反応溶液に室温で水と酢酸エチルを加え、セライトろ過を行った。ろ液を水と酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた）にて精製した後、更にNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝1：1）にて精製し、標記化合物（5mg、11%）を得た。

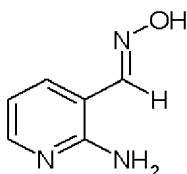
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.07(2H,s), 5.07(2H,s), 6.24(1H,s), 6.34(2H,brs), 6.67(1H,dd,J=4.9,7.5Hz), 6.95–6.98(2H,m), 7.20–7.23(2H,m), 7.31–7.45(5H,m), 7.66(1H,dd,J=1.7,7.5Hz), 8.11(1H,dd,J=1.7,4.9Hz).

MS m/e (ESI) 358.20(MH^+)

出発物質3-(5-(4-ベンジルオキシベンジル)-イソキサゾール-3-イル)-5-クロロピリジン-2-イルアミンは以下の方法で合成した。

[0576] [製造例29-1-1] 2-アミノピリジン-3-カルバルデヒド オキシム

[0577] [化160]



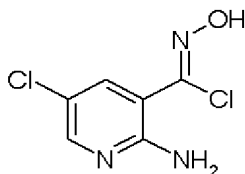
2-アミノ-3-ホルミルピリジン（1.00g、8.19mmol）のピリジン（20mL）溶液に、室温でヒドロキシルアミン塩酸塩（854mg、12.3mmol）を加え、室温で1時間40分攪拌した。反応溶液を室温で水と酢酸エチルに分配した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝10：1）にて精製し、標記化合物（951mg、85%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 6.60(1H,dd,J=4.8,7.3Hz), 6.94(2H,s), 7.55(1H,m), 7.96(1H,dd,J=1.7,4.8Hz), 8.22(1H,s), 11.2(1H,s).

[0578] [製造例29-1-2] 2-アミノ-5-クロロ-N-ヒドロキシピリジン-3-カルボキシ

イミドイル クロライド

[0579] [化161]

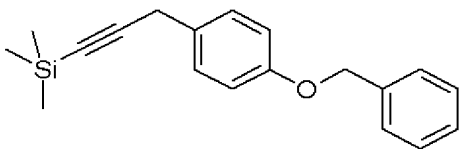


製造例29-1-1に記載の2-アミノピリジン-3-カルバルデヒド オキシム(951mg、6.93mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)溶液に、室温でN-クロロスクシンイミド(2.22g、16.6mmol)を加え、室温で5時間30分攪拌した。反応溶液を室温で水と酢酸エチルに分配した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)にて精製し、標記化合物(249mg、17%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.24(2H, brs), 7.91–7.92(1H, m), 8.06–8.07(1H, m), 12.6(1H, s).

[0580] [製造例29-2-1] (3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロプ-1-イニル)トリメチルシラン

[0581] [化162]



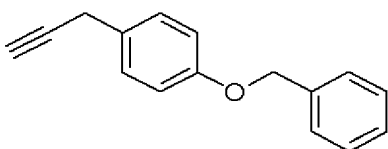
窒素雰囲気下、トリメチルシリルアセチレン(851 μL 、6.02mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、室温でエチルマグネシウムブロマイド(3M ジエチルエーテル溶液、1.86mL、5.59mmol)を加え、65°Cで40分間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、反応溶液に臭化銅(I)(308mg、2.16mmol)、4-ベンジルオキシベンジルクロライド(1.00g、4.30mmol)を加え、65°Cで8時間45分攪拌した。反応溶液に室温で飽和塩化アンモニア水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝30：1）にて精製し、標記化合物（911mg、72%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.18(9H,s), 3.59(2H,s), 5.06(2H,s), 6.92–6.95(2H,m), 7.23–7.26(2H,m), 7.30–7.34(1H,m), 7.36–7.40(2H,m), 7.42–7.44(2H,m).

[0582] [製造例29-2-2] 1-ベンジルオキシ-4-プロプ-2-イニル-ベンゼン

[0583] [化163]

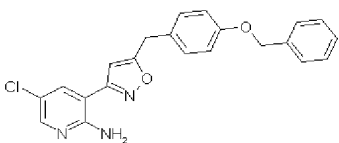


製造例29-2-1に記載の（3-（4-ベンジルオキシフェニル）-プロプ-1-イニル）-トリメチルシラン（911mg、3.09mmol）のメタノール（20mL）溶液に、室温で炭酸カリウム（854mg、6.18mmol）を加え、室温で4時間10分攪拌した。反応溶液を室温で水と酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝20：1）にて精製し、標記化合物（618mg、90%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.16(1H,t,J=2.4Hz), 3.54(2H,d,J=2.4Hz), 5.05(2H,s), 6.91–6.94(2H,m), 7.24–7.26(2H,m), 7.29–7.43(5H,m).

[0584] [製造例29-2-3] 3-（5-（4-ベンジルオキシベンジル）-イソキサゾール-3-イル）-5-クロロピリジン-2-イルアミン

[0585] [化164]



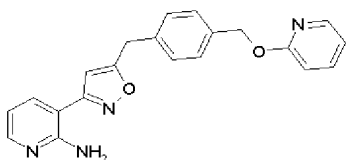
製造例29-1-2に記載の2-アミノ-5-クロロ-N-ヒドロキシピリジン-3-カ

ルボキシイミドイル クロライド(100mg、485 μ mol)のジエチルエーテル(2mL)、テトラヒドロフラン(1mL)溶液に、製造例29-2-2に記載の1-ベンジルオキシ-4-プロプ-2-イニル-ベンゼン(113mg、509 μ mol)、トリエチルアミン(81 μ L、582 μ mol)を加え、室温で4時間5分攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=5:1)にて精製し、標記化合物(59mg、31%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.11(2H,s), 5.07(2H,s), 6.97-6.99(3H,m), 7.05(2H,s), 7.24(2H,d,J=8.6Hz), 7.29-7.32(1H,m), 7.37(2H,m), 7.42(2H,m), 8.07(1H,d,J=2.6Hz), 8.11(1H,d,J=2.6Hz).

[0586] [実施例30] 3-(5-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-3-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0587] [化165]



製造例30-1-3に記載の5-クロロ-3-(5-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-3-イル)-ピリジン-2-イルアミン(37mg、94 μ mol)のN-メチル-2-ピロリジノン(2mL)溶液に、室温でギ酸(5.3 μ L、0.14mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(49 μ L、0.28mmol)、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(9.6mg、19 μ mol)を加え、窒素雰囲気下100°Cで1時間25分攪拌した。反応溶液に室温で水及び酢酸エチルを加え、セライトろ過を行った。ろ液を水と酢酸エチルに分配した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いたにて精製した後、更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)にて精製し、標記化合物(0.66mg、2.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.14(2H,s), 5.39(2H,s), 6.27(1H,s), 6.49(2

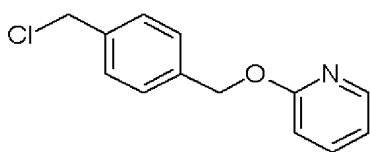
H,brs), 6.69(1H,dd,J=4.9,7.5Hz), 6.81(1H,d,J=8.4Hz), 6.88–6.91(1H,m), 7.31(2H,d,J=8.0Hz), 7.47(2H,d,J=8.0Hz), 7.57–7.62(1H,m), 7.68(1H,dd,J=1.8,7.5Hz), 8.09(1H,dd,J=1.8,4.9Hz), 8.17–8.19(1H,m).

MS m/e(ESI) 359.11(MH⁺)

出発物質5-クロロ-3-(5-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-3-イル)-ピリジン-2-イルアミンは以下の方法で合成した。

[0588] [製造例30-1-1]2-(4-クロロメチル-ベンジルオキシ)-ピリジン

[0589] [化166]

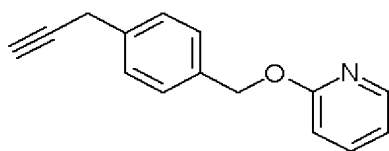


製造例2-1-1に記載した(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)メタノール(540mg、2.51mmol)、トリフェニルホスフィン(856mg、3.27mmol)、四塩化炭素(10.8g、10.2mmol)の混合物を加熱還流下、2時間10分攪拌した。反応溶液を室温に戻し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=8:1)で精製して標記化合物(300mg、51.1%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm):4.76(2H,s), 5.35(2H,s), 6.86–6.90(1H,m), 6.97–7.20(1H,m), 7.44(4H,s), 7.70–7.76(1H,m), 8.15–8.18(1H,m).

[0590] [製造例30-1-2]2-(4-プロペ-2-イニル-ベンジルオキシ)-ピリジン

[0591] [化167]



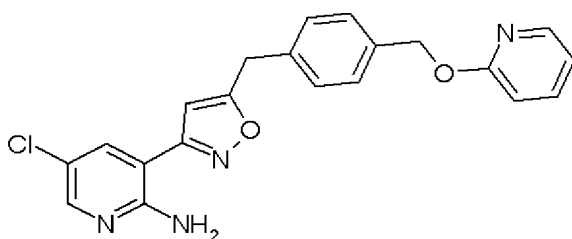
窒素雰囲気下、トリメチルシリルアセチレン(496 μL、3.51mmol)のテトラヒドロフラン(15mL)溶液に、室温でエチルマグネシウムブロマイド(3M ジエチルエーテ

ル溶液、1.09mL、3.28mmol)を加え、65℃で30分間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、反応溶液に臭化銅(I) (168mg、1.17mmol)、製造例30-1-1に記載の2-(4-クロロメチル-ベンジルオキシ)-ピリジン(548mg、2.34mmol)を加え、65℃で15時間10分攪拌した。反応溶液を室温で飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。得られた残渣のメタノール(5mL)とテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、炭酸カリウム(647mg、4.68mmol)を加え、室温で3時間25分攪拌した。反応溶液を室温で水と酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=20:1)にて精製し、標記化合物と2-(4-クロロメチル-ベンジルオキシ)-ピリジンの混合物(448mg、目的物の純度20%、17%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.04(1H,m), 3.61(2H,d,J=2.6Hz), 5.30(2H,s), 6.83-6.87(1H,m), 6.95-6.99(1H,m), 7.30-7.32(2H,s), 7.36-7.40(2H,m), 7.68-7.73(1H,m), 8.14-8.16(1H,m).

[0592] [製造例30-1-3] 5-クロロ-3-(5-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-3-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0593] [化168]



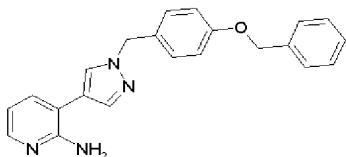
製造例29-1-2に記載の2-アミノ-5-クロロ-N-ヒドロキシピリジン-3-カルボキシイミドイルクロライド(50mg、243 μmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に、室温で製造例30-1-2に記載の2-(4-プロパ-2-イニル-ベンジルオキシ)-ピリジン(271mg、243 μmol 、純度20%)、トリエチルアミン(41 μL 、292 μmol)を加え、室温で30分間攪拌した後、さらに加熱還流下、2時間25分攪拌した。反応

溶液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝5：1）にて精製し、標記化合物（37mg、39%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 4.22(2H,s), 5.34(2H,s), 6.86(1H,d,J=8.2Hz), 6.97–7.01(1H,m), 7.04(1H,s), 7.07(2H,brs), 7.34(2H,d,J=8.0Hz), 7.44(2H,d,J=8.0Hz), 7.70–7.74(1H,m), 8.09(1H,d,J=2.6Hz), 8.14(1H,d,J=2.6Hz), 8.16–8.18(1H,m).

[0594] [実施例31] 3-(1-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0595] [化169]



窒素雰囲気下、2-アミノ-3-ブロモピリジン（44.1mg、0.26mmol）の無水テトラヒドロフラン（7mL）溶液に、製造例31-1-2に記載の1-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-4-トリブチルスタンナンイル-1H-ピラゾール（141mg、0.26mmol）、ヨウ化銅(I)（19.4mg、0.10mmol）、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)（35.8mg、0.05mmol）を加え、70℃で4時間攪拌した。反応混合物に室温で水、酢酸エチルを加えセライトろ過し、ろ液を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘプタン＝2：1ついで酢酸エチル）で精製し、標記化合物（1.8mg、2%）を得た。

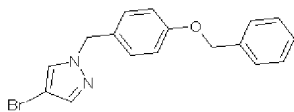
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 5.09(2H,s), 5.26(2H,s), 5.87(2H,brs), 6.61(1H,dd,J=4.8,7.2Hz), 6.98(2H,d,J=8.8Hz), 7.27(2H,d,J=8.8Hz), 7.32–7.44(5H,m), 7.47–7.49(1H,m), 7.74(1H,s), 7.86(1H,dd,J=1.6,5.0Hz), 8.13(1H,s).

出発物質 1-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-4-トリブチルスタンナンイル-1H

ーピラゾールは以下の方法で合成した。

[0596] [製造例31-1-1] 1-(4-ベンジルオキシベンジル)-4-ブロモ-1H-ピラゾール

[0597] [化170]

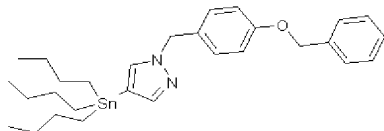


窒素雰囲気下、2-ブロモピラゾール(500mg、3.40mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、氷冷下(0℃)で水素化ナトリウム(196mg、4.08mmol、60% in oil)を加えた。室温で30分間攪拌した後、4-ベンジルオキシベンジルクロリド(791mg、3.40mmol)を加え、室温で60分間攪拌した。反応混合物を室温で水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:5)で精製し、標記化合物(1.1g、94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.04(2H,s), 5.17(2H,s), 6.94(2H,d,J=8.8Hz), 7.17(2H,d,J=8.8Hz), 7.31(1H,s), 7.33-7.41(5H,m), 7.47(1H,m).

[0598] [製造例31-1-2] 1-(4-ベンジルオキシベンジル)-4-トリブチルスタンナイル-1H-ピラゾール

[0599] [化171]



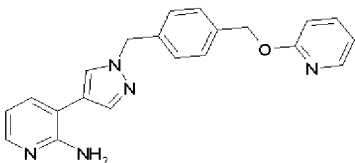
窒素雰囲気下、製造例31-1-1に記載の1-(4-ベンジルオキシベンジル)-4-ブロモ-1H-ピラゾール(1.10g、3.20mmol)のキシレン(20mL)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(370mg、0.32mmol)、ヘキサ- n -ブチルチン(5.57g、9.60mmol)を加え、140℃で2時間攪拌した。反応混合物

に室温で水、酢酸エチルを加えセライトろ過し、ろ液を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:5)で精製し、標記化合物(141mg、8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.87(9H,t,J=7.2Hz), 0.92–1.00(6H,m), 1.26–1.35(6H,m), 1.46–1.54(6H,m), 5.05(2H,s), 5.27(2H,s), 6.93–6.95(2H,m), 7.14–7.17(2H,m), 7.23(1H,s), 7.31–7.43(5H,m), 7.46(1H,s).

[0600] [実施例32] 3-(1-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0601] [化172]



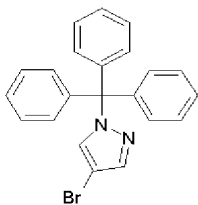
窒素雰囲気下、製造例32-1-4に記載の3-(1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルアミン(150mg、0.94mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、氷冷下(0℃)で水素化ナトリウム(48.7mg、1.22mmol、60% in oil)を加えた。室温で40分間攪拌した後、製造例30-1-1に記載の2-(4-クロロメチル-ベンジルオキシ)-ピリジン(228mg、0.98mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を室温で水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=2:1ついで酢酸エチル)で精製し、標記化合物(307mg、92%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 5.33(2H,s), 5.35(2H,s), 5.60(2H,brs), 6.61(1H,dd,J=4.8,7.4Hz), 6.84–6.87(1H,m), 6.96–7.00(1H,m), 7.30–7.43(1H,m), 7.31(2H,d,J=8.4Hz), 7.42(1H,t,J=8.4Hz), 7.48(1H,dd,J=2.0,7.2Hz), 7.69–7.73(1H,m), 7.76(1H,d,J=1.2Hz), 7.87(1H,dd,J=2.0,5.0Hz), 8.15–8.17(1H,m), 8.18(1H,d,J=0.8Hz).

出発物質3-(1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルアミンは以下の方法で合成した。

[0602] [製造例32-1-1]4-ブロモ-1-トリチル-1H-ピラゾール

[0603] [化173]

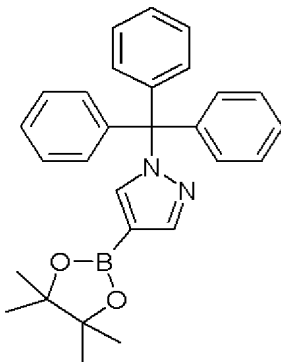


窒素雰囲気下、4-ブロモピラゾール(10.0g、68.0mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(23.7mL、170mmol)を滴下した。氷冷下(0℃)で反応溶液にトリチルクロリド(37.9g、136mmol)を加え、その後70℃で3時間攪拌した。反応溶液に水(400mL)を加え、固体を析出させた。析出した固体をろ過し、減圧下乾燥した。さらにトルエンで共沸し、固体を乾燥させ、標記化合物(22.9g、87%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.04–7.07(6H,m), 7.35–7.38(9H,m), 7.52(1H,d,J=0.4Hz), 7.76(1H,d,J=0.8Hz).

[0604] [製造例32-1-2]4-(4,4,5,5-テトラメチル-(1,3,2)ジオキサボロラン-2-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾール

[0605] [化174]

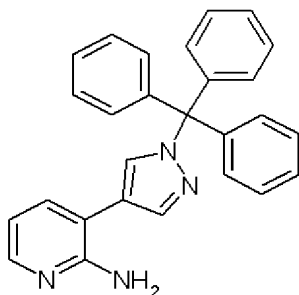


アルゴン気流下、製造例32-1-1に記載の4-ブロモ-1-トリチル-1H-ピラゾール(4.8g、12.3mmol)、ビス(ピナコラート)ジボラン(5.0g、19.7mmol)、酢酸カリウム(3.62g、36.9mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)(450mg、0.62mmol)、ジメチルスルホキシド(50mL)の混合物を80℃で17時間10分撹拌した。反応溶液を室温に戻し、水と酢酸エチルに分配した。その有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1)で精製した。溶出液を減圧下濃縮して得られた固体にヘプタンを加え超音波をあてた後、ろ取して標記化合物(1.51g、28.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.30(12H,s), 7.10–7.16(6H,m), 7.26–7.31(9H,m), 7.75(1H,s), 7.94(1H,s).

[0606] [製造例32-1-3] 3-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0607] [化175]



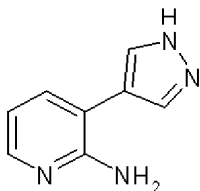
製造例32-1-2に記載の4-(4,4,5,5-テトラメチル-(1,3,2)ジオキサボロラン-2-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾール(3.2g、7.33mmol)、3-ブロモ-ピリジン-2-イルアミン(1.14g、6.60mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム(0)(424mg、0.37mmol)、トルエン(40mL)、2M炭酸ナトリウム水溶液(10mL)、エタノール(20mL)を95℃で1時間撹拌した。反応溶液を室温に戻し、水と酢酸エチルに分配した。酢酸エチル層を1回水洗し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:2)で精製して標記化合物(2.3g、78.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 5.52(2H,brs), 6.57(1H,dd, $J=7.2,4.8\text{Hz}$),

7.10–7.16(6H,m), 7.28–7.38(9H,m), 7.42(1H,d,J=7.2Hz), 7.66(1H,s), 7.84(1H,d,J=4.8Hz), 7.92(1H,s).

[0608] [製造例32-1-4] 3-(1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0609] [化176]

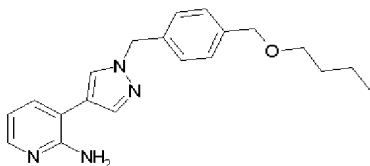


製造例32-1-3に記載された3-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルアミン(2.3g、5.71mmol)、2N 塩酸(15mL)、メタノール(15mL)、テトラヒドロフラン(10mL)を70℃で30分撹拌した。反応溶液を室温に戻し、水と酢酸エチルに分配した。分離した水層に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで6回抽出した。酢酸エチル層を集めて、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製して標記化合物(625mg、68.3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.59(2H,brs), 6.62(1H,dd,J=4.8,7.6Hz), 7.49(1H,d,J=7.2Hz), 7.88(1H,d,J=4.8Hz), 7.72–8.15(2H,brs), 12.9(1H,brs).

[0610] [実施例33] 3-(1-(4-ブトキシメチル-ベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0611] [化177]



製造例32-1-4に記載の3-(1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルアミン(20mg、0.13mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)の混合物に、水素化ナトリウム(6.8mg、0.19mmol、66% in oil)を加え、室温で30分間撹拌した。反応混合物に室温で製造例33-1-4に記載の1-ブトキシメチル-4-クロロ

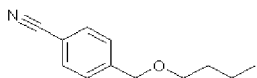
メチルーベンゼン(29mg、0.14mmol)を加え、40℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を放冷後、水と酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=2:1)で精製し、標記化合物(33mg、78%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.92(3H,t,J=7.4Hz), 1.35–1.44(2H,m), 1.56–1.62(2H,m), 3.48(2H,t,J=6.6Hz), 4.49(2H,s), 4.61(2H,brs), 5.34(2H,s), 6.70(1H,dd,J=5.0,7.4Hz), 7.27(2H,d,J=8.1Hz), 7.35(2H,d,J=8.1Hz), 7.39(1H,dd,J=1.8,7.3Hz), 7.58(1H,s), 7.73(1H,d,J=0.7Hz), 8.00(1H,dd,J=1.8,5.1Hz).

出発物質1-ブトキシメチルー4-クロロメチルーベンゼンは以下の方法で合成した。

[0612] [製造例33-1-1] 4-ブトキシメチルーベンゾニトリル

[0613] [化178]

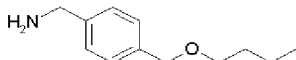


水素化ナトリウム(270mg、11mmol、66% in oil)とテトラヒドロフラン(20mL)の混合物に、0℃でn-ブタノール(1.1mL、12mmol)を加え、室温で45分間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、同温で4-シアノベンジル ブロミド(1.5g、7.4mmol)とテトラヒドロフラン(10mL)の混合物を滴下した。反応混合物を室温で3時間攪拌後、反応混合物にN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)を加え、さらに同温で4.5時間攪拌した。反応混合物を水とジエチルエーテルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:6)で精製し、標記化合物(1.2g、84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.93(3H,t,J=7.3Hz), 1.37–1.46(2H,m), 1.59–1.66(2H,m), 3.50(2H,t,J=6.6Hz), 4.55(2H,s), 7.43–7.46(2H,m), 7.62–7.65(2H,m).

[0614] [製造例33-1-2] 4-ブトキシメチルーベンジルアミン

[0615] [化179]

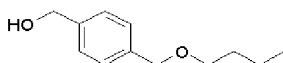


水素化アルミニウムリチウム(600mg、13mmol、純度80%)とテトラヒドロフラン(10mL)の混合物に、0℃で製造例33-1-1に記載の4-ブトキシメチルベンゾニトリル(600mg、3.2mmol)とテトラヒドロフラン(10mL)の混合物を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に0℃で28%アンモニア水溶液を滴下した。反応混合物を室温まで昇温後、ろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(620mg、101%)を粗生成物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.92(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.37–1.44(2H, m), 1.56–1.63(2H, m), 3.47(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.86(2H, s), 4.49(2H, s), 7.27–7.32(4H, m).

[0616] [製造例33-1-3] (4-ブトキシメチルフェニル)メタノール

[0617] [化180]

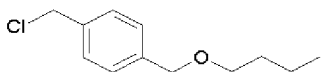


製造例33-1-2に記載の4-ブトキシメチルベンジルアミン(250mg、1.3mmol)、酢酸(2mL)、および水(2mL)の混合物に、0℃で亜硝酸ナトリウム(1.1g、16mmol)を加え、室温で40分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣にメタノール(2mL)と炭酸カリウム(360mg、2.6mmol)を加え、反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:1)で精製し、標記化合物(200mg、78%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.92(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.35–1.44(2H, m), 1.57–1.64(2H, m), 3.47(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.50(2H, s), 4.69(2H, s), 7.34(4H, s).

[0618] [製造例33-1-4] 1-ブトキシメチル-4-クロロメチルベンゼン

[0619] [化181]

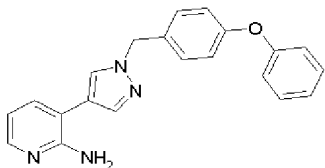


製造例33-1-3に記載の(4-ブトキシメチルフェニル)-メタノール(190mg、0.98mmol)、トリフェニルホスフィン(310mg、1.2mmol)、および四塩化炭素(3 mL)の混合物を加熱還流下、7時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷後、減圧下濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:15)で精製し、標記化合物(180mg、86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.92(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.35–1.45(2H, m), 1.57–1.64(2H, m), 3.47(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.50(2H, s), 4.59(2H, s), 7.32–7.38(4H, m).

[0620] [実施例34] 3-(1-(4-フェノキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0621] [化182]



窒素雰囲気下、製造例32-1-4に記載の3-(1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルアミン(20mg、0.13mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、氷冷下(0℃)で水素化ナトリウム(7.5mg、0.19mmol、60% in oil)を加え、室温で30分間攪拌した。その後、その混合物に製造例34-1-1に記載の1-クロロメチル-4-フェノキシベンゼン(32.8mg、0.15mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を室温で水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=2:1ついで酢酸エチルのみ)で精製し、標記化合物(41mg、86%、純度90%)を得た。

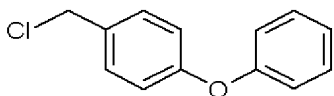
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 5.33(2H, s), 5.60(2H, brs), 6.61(1H, dd,

$J=4.8, 7.4\text{Hz}$), 6.98–7.01(2H,m), 7.12–7.16(1H,m), 7.34–7.40(2H,m), 7.48–7.65(5H,m), 7.77(1H,s), 7.87(1H,dd, $J=1.2, 5.0\text{Hz}$), 8.18(1H,s).

出発物質1-クロロメチル-4-フェノキシベンゼンは以下の方法で合成した。

[0622] [製造例34-1-1] 1-クロロメチル-4-フェノキシベンゼン

[0623] [化183]

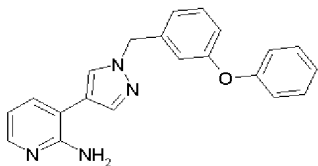


窒素雰囲気下、(4-フェノキシフェニル)-メタノール(408mg、2.04mmol)の四塩化炭素(8.2mL)溶液に、室温でトリフェニルホスフィン(642mg、2.45mmol)を加え、加熱還流下、反応溶液を7時間40分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=10:1)にて精製し、標記化合物(409mg、92%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 4.76(2H,s), 6.98–7.05(4H,m), 7.15–7.19(1H,m), 7.39–7.46(4H,m).

[0624] [実施例35] 3-(1-(3-フェノキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0625] [化184]



窒素雰囲気下、製造例32-1-4に記載の3-(1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルアミン(20mg、0.13mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、氷冷下(0℃)で水素化ナトリウム(7.5mg、0.19mmol、60% in oil)を加えた。室温で40分間攪拌した後、製造例35-1-1に記載の1-クロロメチル-3-フェノキシベンゼン(32.8mg、0.15mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反

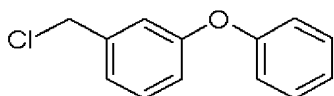
応混合物を室温で水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=2:1ついで酢酸エチルのみ)で精製し、標記化合物(20mg、47%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 5.35(2H,s), 5.59(2H,brs), 6.62(1H,dd, $J=1.2, 7.4\text{Hz}$), 6.90–6.95(2H,m), 6.99–7.06(3H,m), 7.13–7.17(1H,m), 7.34–7.41(3H,m), 7.48(1H,dd, $J=2.0, 7.4\text{Hz}$), 7.70(1H,d, $J=0.8\text{Hz}$), 7.87(1H,dd, $J=2.0, 5.0\text{Hz}$), 8.18(1H,d, $J=0.8\text{Hz}$).

出発物質1-クロロメチル-3-フェノキシベンゼンは以下の方法で合成した。

[0626] [製造例35-1-1] 1-クロロメチル-3-フェノキシベンゼン

[0627] [化185]

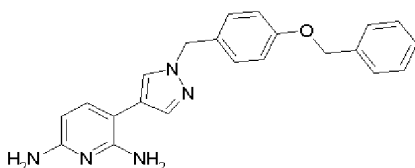


(3-フェノキシフェニル)-メタノール(2.00g、10.0mmol)の四塩化炭素(40 mL)溶液に、室温でトリフェニルホスフィン(3.15g、12.0mmol)を加えた。窒素雰囲気下、反応溶液を加熱還流下5時間40分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=10:1)にて精製し、標記化合物(2.05g、94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 4.37(2H,s), 6.94–6.97(1H,m), 7.00–7.03(2H,m), 7.05–7.06(1H,m), 7.13–7.20(3H,m), 7.37–7.41(2H,m).

[0628] [実施例36] 3-(1-(4-ベンジルオキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[0629] [化186]



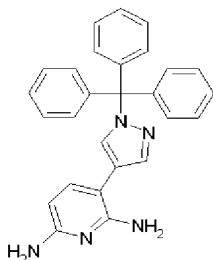
窒素雰囲気下、製造例36-1-2に記載の3-(1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン(25mg、0.14mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、氷冷下(0℃)で水素化ナトリウム(8.6mg、0.22mmol、60% in oil)を加えた。室温で30分間攪拌した後、4-ベンジルオキシベンジルクロリド(49.9mg、0.22mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を室温で水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=2:1ついで酢酸エチルのみ)で精製し、標記化合物(24.0mg、45%)を得た。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.06(2H, brs), 5.09(2H, s), 5.21(2H, s), 5.43(2H, brs), 5.77(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.97-7.00(2H, m), 7.15(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.23-7.26(2H, m), 7.30-7.34(1H, m), 7.36-7.44(4H, m), 7.56(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.90(1H, d, $J=1.2\text{Hz}$).

出発物質3-(1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミンは以下の方法で合成した。

[0630] [製造例36-1-1] 3-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン

[0631] [化187]



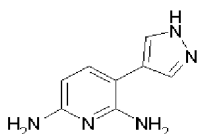
窒素雰囲気下、製造例13-1-1に記載の3-ヨード-ピリジン-2, 6-ジアミン(3.3g、7.74mmol、純度70%)のトルエン(50mL)溶液に、エタノール(25mL)、2

N 炭酸ナトリウム水溶液(12.5mL)、製造例32-1-2に記載の4-(4,4,5,5-テトラメチル-(1,3,2)ジオキサボロラン-2-イル)-1-トリチル-1H-ピラゾール(3.3g、7.56mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.02g、0.88mmol)を加え、95℃で2.5時間攪拌した。反応混合物に室温で水と酢酸エチルを加えセライトろ過し、ろ液を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:2ついで2:1ついで5:1)で精製し、標記化合物(2.4g、73%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.63(2H, brs), 4.79(2H, brs), 5.90(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.16-7.20(6H, m), 7.29-7.32(10H, m), 7.45(1H, s), 7.77(1H, s).

[0632] [製造例36-1-2] 3-(1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[0633] [化188]

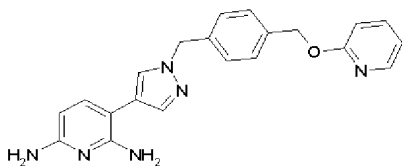


窒素雰囲気下、製造例36-1-1に記載の3-(1-トリチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン(10.0g、25.7mmol)の塩化メチレン(14mL)溶液に、トリフルオロアセティックアシッド(7mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、標記化合物(600mg、60%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 5.04(2H, brs), 5.41(2H, brs), 5.78(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.16(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.62(1H, brs), 7.78(1H, brs), 12.8(1H, brs).

[0634] [実施例37] 3-(1-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[0635] [化189]

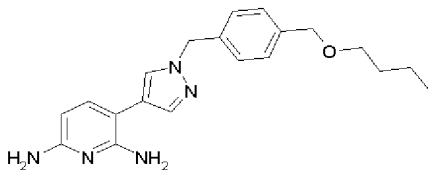


窒素雰囲気下、製造例36-1-2に記載の3-(1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン(25mg、0.14mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)溶液に、氷冷下(0℃)で水素化ナトリウム(8.6mg、0.22mmol、60% in oil)を加えた。室温で30分間攪拌した後、製造例30-1-1に記載の2-(4-クロロメチル-ベンジルオキシ)-ピリジン(43.4mg、0.19mmol)を加え、60℃で30分間攪拌した。反応混合物を室温で水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=2:1ついで酢酸エチルのみ)で精製し、標記化合物(22.8mg、43%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.07(2H, brs), 5.30(2H, s), 5.32(2H, s), 5.43(2H, brs), 5.78(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.84-6.86(1H, m), 6.96-7.00(1H, m), 7.16(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.28(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.41(2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.58(1H, s), 7.69-7.73(1H, m), 7.94(1H, s), 8.15-8.17(1H, m).

[0636] [実施例38] 3-(1-(4-ブトキシメチル-ベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[0637] [化190]



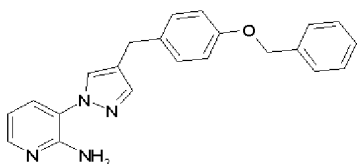
窒素雰囲気下、製造例36-1-2に記載の3-(1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン(20mg、0.11mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(4mL)溶液に、氷冷下(0℃)で水素化ナトリウム(5.9mg、0.15mmol、60% in oil)を加えた。室温で30分間攪拌した後、製造例33-1-4に記載の1-ブトキシメチル-

4-クロロメチルーベンゼン(26.7mg、0.13mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を室温で水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=2:1ついで酢酸エチル)で精製し、標記化合物(29.0mg、72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.864(3H,d,J=7.6Hz), 1.30–1.35(2H,m), 1.47–1.54(2H,m), 3.40(2H,d,J=6.4Hz), 4.42(2H,s), 5.07(2H,brs), 5.29(2H,s), 5.43(2H,brs), 5.78(1H,d,J=8.4Hz), 7.16(1H,t,J=8.0Hz), 7.24–7.29(4H,m), 7.58(1H,s), 7.93(1H,s).

[0638] [実施例39] 3-(4-(4-ベンジルオキシベンジル)-ピラゾール-1-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0639] [化191]



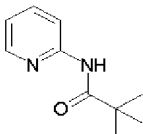
製造例39-1-4に記載の3-(4-ブロモピラゾール-1-イル)-ピリジン-2-イルアミン(34mg、0.14mmol)、製造例39-2-1に記載の(4-ベンジルオキシベンジル)-トリブチルホスフィン(84mg、0.17mmol)、とN-メチルピロリジノン(1.5mL)の混合物に、室温でトリ-*o*-トリルホスフィン(17mg、0.057mmol)と酢酸パラジウム(II)(3.2mg、0.014mmol)を加え、120℃で5時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷後、反応混合物にフッ化カリウム水溶液と酢酸エチルを加え、ろ過した。有機層を飽和食塩水で分離し、洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いたにて精製し、標記化合物(2.6mg、4%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 357.18(MH^+)

出発物質3-(4-ブロモピラゾール-1-イル)-ピリジン-2-イルアミンは以下の方法で合成した。

[0640] [製造例39-1-1] 2, 2-ジメチル-N-ピリジン-2-イル-プロピオナミド

[0641] [化192]

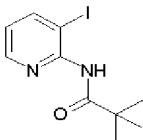


2-アミノピリジン(50.0g、531mmol)の塩化メチレン(500mL)溶液に、0℃でトリエチルアミン(81.4mL、584mmol)、ピバロイルクロライド(71.9mL、584mmol)を加え、室温で4時間30分攪拌した。反応溶液を水と塩化メチレンに分配した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。得られた残渣のメタノール(300mL)溶液に、0℃で炭酸カリウム(73.4g、531mmol)を加え、室温で90分間攪拌した。反応溶液を室温で水と酢酸エチルに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣にヘプタン(300mL)を加え、析出した固体をろ取り、標記化合物(80.2g、85%)を得た。更に、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、標記化合物(12.2g、13%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.22(9H,s), 7.06–7.09(1H,m), 7.72–7.77(1H,m), 8.01–8.03(1H,m), 8.29–8.31(1H,m), 9.71(1H,s).

[0642] [製造例39-1-2] N-(3-ヨードピリジン-2-イル)-2, 2-ジメチル-プロピオナミド

[0643] [化193]



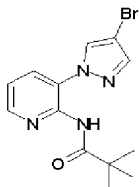
製造例39-1-1に記載の2, 2-ジメチル-N-ピリジン-2-イル-プロピオナ

ミド (3.0g, 17mmol)、N,N,N',N'－テトラメチルエチレンジアミン (6.3mL, 42mmol)、およびテトラヒドロフラン (60mL) の混合物に -78°C で n-ブチルリチウム (1.6M n-ヘキサン溶液、30mL, 47mmol) を滴下し、 0°C で終夜攪拌した。反応混合物に -78°C でヨウ素 (6.8g, 27mmol) を加え、 0°C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に水と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘプタン=2:1) にて精製し、標記化合物 (2.9g, 57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.38(9H,s), 6.85(1H,dd,J=4.8,7.9Hz), 7.94(1H,brs), 8.11(1H,dd,J=1.7,7.9Hz), 8.46(1H,dd,J=1.7,4.6Hz).

[0644] [製造例39-1-3] N-(3-(4-ブロモピラゾール-1-イル)-ピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロピオナミド

[0645] [化194]



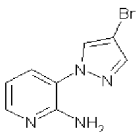
製造例39-1-2に記載のN-(3-ヨードピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロピオナミド (380mg, 1.2mmol) とトルエン (10mL) の混合物に室温で4-ブロモピラゾール (160mg, 1.1mmol)、ヨウ化銅(I) (11mg, 0.056mmol)、トランス-1,2-シクロヘキサレンジアミン (26mg, 0.22mmol)、および炭酸カリウム (340mg, 2.5mmol) を加え、 110°C で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘプタン=2:1) にて精製し、標記化合物 (190mg, 52%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.10(9H,s), 7.45(1H,dd,J=4.8,8.1Hz), 7.84(1H,s), 8.00(1H,dd,J=1.7,7.9Hz), 8.23(1H,s), 8.47(1H,dd,J=1.7,4.8Hz), 9.83(1H,brs).

[0646] [製造例39-1-4] 3-(4-ブロモピラゾール-1-イル)-ピリジン-2-イルア

ミン

[0647] [化195]



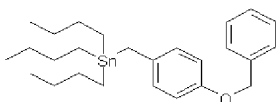
製造例39-1-3に記載のN-(3-(4-ブロモピラゾール-1-イル)-ピリジン-2-イル)-2,2-ジメチルプロピオナミド(380mg、1.2mmol)と2.5N 塩酸水溶液(2mL)の混合物を105℃で終夜攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、5N 水酸化ナトリウム水溶液(1mL)を加えた。生成した固体をろ取し、標記化合物(100mg、72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 6.34(2H, brs), 6.69(1H, dd, $J=4.8, 7.7\text{Hz}$), 7.62(1H, dd, $J=1.7, 7.7\text{Hz}$), 7.90(1H, s), 8.02(1H, dd, $J=1.7, 4.8\text{Hz}$), 8.45(1H, s).

出発物質(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-トリブチルスズは以下の方法で合成した。

[0648] [製造例39-2-1] (4-ベンジルオキシ-ベンジル)-トリブチルスズ

[0649] [化196]



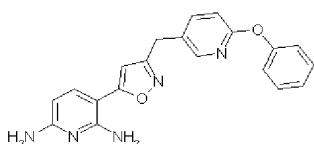
ジイソプロピルアミン(1.1mL、7.7mmol)とテトラヒドロフラン(20mL)の混合物に-78℃でn-ブチルリチウム(1.6M n-ヘキサン溶液、4.5mL、7.1mmol)を滴下し、同温で30分間攪拌した。反応混合物に同温で水素化トリブチルスズ(1.7mL、6.5mmol)を滴下後、0℃で30分間攪拌した。反応混合物を-78℃に冷却し、同温で4-ベンジルオキシベンジル クロリド(1.5g、6.5mmol)とテトラヒドロフラン(10mL)の混合物を滴下した。反応混合物を徐々に室温まで昇温した。反応混合物を水とn-ヘプタンに分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下

留去した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:30)にて精製し、標記化合物(2.6g、83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.77–0.81(6H,m), 0.86(9H,t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.21–1.30(6H,m), 1.38–1.46(6H,m), 2.24(2H,s), 5.01(2H,s), 6.80–6.83(2H,m), 6.88–6.91(2H,m), 7.29–7.44(5H,m).

[0650] [実施例40] 3-(3-(6-フェノキシ-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[0651] [化197]



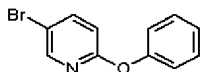
製造例40-1-4に記載の(2-フェノキシ-ピリジン-5-イル)-アセトヒドロキシモイル クロライド(59.1mg、225 μmol)と製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン(20.0mg、150 μmol)のテトラヒドロフラン(1.3mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(41.8 μL 、300 μmol)を加え、50°Cで65分攪拌した。反応溶液を室温に戻し、水と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、標記化合物(52mg、97%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.93(2H,s), 5.79(2H,s), 5.81(1H,d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.10(2H,s), 6.40(1H,s), 6.97(1H,d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.08–7.10(2H,m), 7.16–7.20(1H,m), 7.37–7.41(2H,m), 7.50(1H,d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.76(1H,dd, $J=2.2,8.4\text{Hz}$), 8.11(1H,d, $J=2.4\text{Hz}$).

出発物質(2-フェノキシ-ピリジン-5-イル)-アセトヒドロキシモイル クロライドは以下の方法で合成した。

[0652] [製造例40-1-1] 5-ブロモ-2-フェノキシ-ピリジン

[0653] [化198]

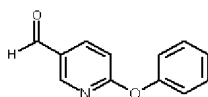


フェノール(1.97g、20.9mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)溶液に、0℃で水素化ナトリウム(1.00g、20.9mmol)を加え、0℃で5分間攪拌した。続いて、その反応溶液に、0℃で2,5-ジブロモピリジン(4.50g、19.0mmol)を加え、室温で40分間攪拌した。更に、その反応溶液を120℃で3時間攪拌した。その反応溶液を室温に戻し、水と酢酸エチルに分配した。有機層分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=6:1)で精製し、標記化合物(3.85g、81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.02(1H, dd, $J=0.55, 8.8$ Hz), 7.11–7.14(2H, m), 7.19–7.23(1H, m), 7.38–7.43(2H, m), 8.04(1H, dd, $J=2.6, 8.8$ Hz), 8.25(1H, dd, $J=0.55, 2.6$ Hz).

[0654] [製造例40-1-2] 6-フェノキシピリジン-3-カルバルデヒド

[0655] [化199]

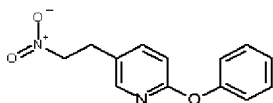


窒素雰囲気下、製造例40-1-1に記載の5-ブロモ-2-フェノキシピリジン(3.85g、15.4mmol)のテトラヒドロフラン(60mL)溶液に、-78℃でn-ブチリチウム(10.6mL、1.60Mヘキサン溶液、16.9mmol)を加え、-78℃で35分間攪拌した。続いて、その反応溶液に、-78℃でN,N-ジメチルホルムアミド(1.55mL、20.0mmol)を加え、室温でさらに10分間攪拌した。反応溶液を室温に戻し、水と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物(1.12g、37%)を得た。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 7.04(1H,d,J=8.6Hz), 7.17(2H,d,J=7.5Hz), 7.26–7.31(1H,m), 7.44–7.48(2H,m), 8.19(1H,dd,J=2.2,8.6Hz), 8.63(1H,d,J=2.2Hz), 9.99(1H,s).

[0656] [製造例40-1-3] 5-(2-ニトロエチル)-2-フェノキシピリジン

[0657] [化200]

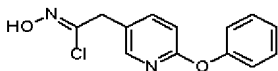


窒素雰囲気下、製造例40-1-2に記載の6-フェノキシピリジン-3-カルバルデヒド(1.12g、5.62mmol)の酢酸(10mL)溶液に、ニトロメタン(1.52mL、28.1mmol)と酢酸アンモニウム(866mg、11.2mmol)を加え、100℃で3時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、水と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をジメチルスルホキシド(17mL)と酢酸(3mL)に溶解した。その溶液に、適宜冷却しながら室温で水素化ホウ素ナトリウム(336mg、8.43mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応溶液に炭酸水素ナトリウム、水そして酢酸エチルを加え分配した。有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=3:1)で精製し、標記化合物(753mg、55%)を得た。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.28(2H,t,J=7.1Hz), 4.60(2H,t,J=7.1Hz), 6.88(1H,d,J=8.8Hz), 7.11–7.14(2H,m), 7.20–7.24(1H,m), 7.39–7.43(2H,m), 7.55(1H,ddd,J=0.37,2.6,8.4Hz), 8.07(1H,d,J=2.4Hz).

[0658] [製造例40-1-4] (2-フェノキシピリジン-5-イル)-アセトヒドロキシモイルクロライド

[0659] [化201]

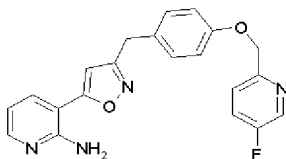


製造例40-1-3に記載の5-(2-ニトロエチル)-2-フェノキシピリジン(753mg、3.08mmol)のメタノール(10mL)溶液に、リチウムメトキサイド(234mg、6.16mmol)を加え、室温で90分間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン(10mL)と塩化メチレン(10mL)の混合溶液に懸濁させた。窒素雰囲気下、その懸濁液に-78℃でチタニウム(IV)クロライド(745 μ L、6.87mmol)を加え、0℃で140分間攪拌した。反応溶液を0℃で水と酢酸エチルに分配した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(785mg、97%)を粗生成物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.81(2H,s), 6.99(1H,dd,J=0.73,8.4Hz), 7.09-7.12(2H,m), 7.17-7.21(1H,m), 7.38-7.42(2H,m), 7.72(1H,dd,J=2.6,8.4Hz), 8.03(1H,dd,J=0.55,2.6Hz), 11.8(1H,s).

[0660] [実施例41] 3-(3-(4-(5-フルオロピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0661] [化202]



製造例5-1-1に記載の4-(5-(2-アミノピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(600mg、2.24mmol)にテトラヒドロフラン(10mL)と5N 水酸化ナトリウム水溶液(448 μ L、2.24mmol)を加え、1分間超音波を照射した。次いで、反応溶液を減圧下濃縮し、白色固体を得た。得られた白色固体に製造例41-1-2に記載の2-クロロメチル-5-フルオロピリジン(359mg、2.46mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)を加え、60℃で1時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、減圧下濃縮した。その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸

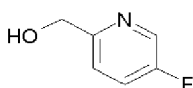
エチル＝1:1)で精製して、標記化合物(650mg,77%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.96(2H,s), 5.15(2H,s), 6.25(2H,brs), 6.69(1H,dd,J=4.8,8.0Hz), 6.79(1H,s), 6.99(2H,d,J=8.4Hz), 7.25(2H,d,J=8.8Hz), 7.59(1H,dd,J=4.8,8.8Hz), 7.76(1H,ddd,J=2.8,8.8,8.8Hz), 7.86(1H,dd,J=2.0,7.6Hz), 8.08(1H,dd,J=2.0,4.8Hz), 8.57(1H,d,J=3.2Hz).

2-クロロメチル-5-フルオロピリジンは以下のように合成した。

[0662] [製造例41-1-1] (5-フルオロピリジン-2-イル) -メタノール

[0663] [化203]

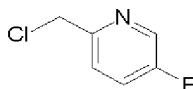


窒素雰囲気下、2-ブロモ-5-フルオロピリジン(3.67g、20.8mmol)のトルエン(100mL)溶液に、 -78°C にてn-ブチルリチウム(15.6mL、1.6Mヘキサン溶液、25.0mmol)を滴下した後、30分間攪拌した。この溶液に、 -78°C にてN,N-ジメチルホルムアミド(8.05mL、104.0mmol)を滴下し、 0°C でさらに20分間攪拌した。この反応溶液に水とテトラヒドロフランを加え激しく攪拌した。有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。そのろ液に、 0°C にて水素化ホウ素ナトリウム(1.58g、41.8mmol)を加え、室温にて1時間攪拌した。この反応溶液に、水とテトラヒドロフランを加え分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:ジエチルエーテル＝1:2)で精製し、標記化合物(945mg,36%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.75(2H,s), 7.29(1H,dd,J=4.4,8.8Hz), 7.43(1H,ddd,J=2.8,8.4,8.4Hz), 8.42(1H,d,J=2.8Hz).

[0664] [製造例41-1-2] 2-クロロメチル-5-フルオロピリジン

[0665] [化204]

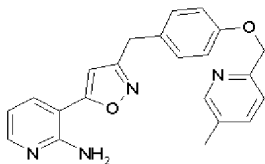


製造例41-1-1に記載の(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-メタノール(945 mg、7.43mmol)の塩化メチレン溶液(70mL)に、塩化チオニル(813 μ L、11.1 mmol)を室温にて滴下し、30分間攪拌した。この反応溶液に水、炭酸水素ナトリウムそして塩化メチレンに分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:ジエチルエーテル=1:1)で精製し、標記化合物(761.1mg,70%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.67(2H,s), 7.26-7.51(2H,m), 8.43(1H,d,J=2.8Hz).

[0666] [実施例42] 3-(3-(4-(5-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0667] [化205]



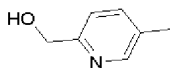
製造例5-1-1に記載の4-(5-(2-アミノ-ピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(50mg、0.19mmol)と製造例42-1-2に記載の2-クロロメチル-5-メチル-ピリジン(32mg、0.23mmol)を用いて実施例10と同様の手法により標記化合物(23mg、33%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.29(3H,s), 3.95(2H,s), 5.11(2H,s), 6.25(2H,brs), 6.69(1H,dd,J=4.8,8.0Hz), 6.79(1H,s), 6.97(2H,d,J=8.4Hz), 7.24(2H,d,J=8.4Hz), 7.38(1H,d,J=8.0Hz), 7.62(1H,d,J=8.0Hz), 7.86(1H,dd,J=1.6,8.0Hz), 8.08(1H,dd,J=1.6,4.8Hz), 8.40(1H,s).

出発物質2-クロロメチル-5-メチル-ピリジンは以下の方法で合成した。

[0668] [製造例42-1-1] (5-メチル-ピリジン-2-イル)-メタノール

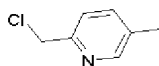
[0669] [化206]



製造例11-1-1から製造例11-1-3と同様にして標記化合物(1.1g)を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.27(3H,s), 4.45(2H,d,J=5.6Hz), 5.31(1H,t,J=5.6Hz), 7.34(1H,d,J=8.0Hz), 7.59(1H,dd,J=1.6,8.0Hz), 8.31(1H,d,J=1.6Hz).

[0670] [製造例42-1-2]2-クロロメチル-5-メチル-ピリジン

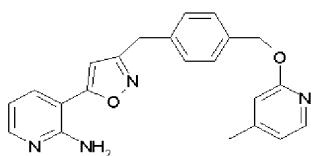
[0671] [化207]



製造例11-1-1に記載の(5-メチル-ピリジン-2-イル)-メタノール(500mg、4.1mmol)、塩化チオニル(0.59mL、8.1mmol)そして塩化メチレン(10mL)の混合溶液を還流下5分撹拌した。反応溶液を室温に戻した後、反応溶液を減圧下濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルと飽和重曹水に分配した。その有機層を分離し、シリカゲルを敷いたガラスフィルター(酢酸エチルで溶出)に通した。その溶出液を濃縮し、標記化合物(440mg、76%)を粗体として得た。得られた化合物はこれ以上精製することなく次の反応に供した。

[0672] [実施例43]3-(3-(4-(4-メチル-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0673] [化208]



製造例43-1-5に記載の(4-(4-メチル-ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(270mg、0.930mmol)と製造例1-2

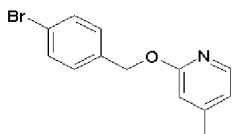
ー3に記載の3-エチルルーピリジン-2-イルアミン(40.0mg、0.339mmol)のテトラヒドロフラン(7.00mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(189 μ L、1.36mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:3→1:2)で精製し、標記化合物(28.9mg、20.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.26(3H,s), 4.03(2H,s), 5.30(2H,s), 6.25(2H,brs), 6.68–6.70(2H,m), 6.80(1H,s), 6.81–6.82(1H,m), 7.32(2H,d,J=8.0 Hz), 7.39(2H,d,J=8.0Hz), 7.86–7.88(1H,m), 8.00–8.02(1H,m), 8.08–8.09(1H,m).

出発物質(4-(4-メチルーピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリドは以下の方法で合成した。

[0674] [製造例43-1-1] 2-(4-ブロモベンジルオキシ)-4-メチルーピリジン

[0675] [化209]

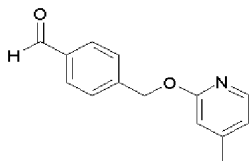


窒素雰囲気下、4-ブロモベンジルアルコール(4.54g、24.3mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(50.0mL)の混合物に、0℃で水素化ナトリウム(1.00g、25.0mmol、60% in oil)を加え、室温で50分間攪拌した。その後、0℃で2-フルオロ-4-メチルーピリジン(1.80g、16.2mmol)を加え、室温で2時間30分攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、ろ過した。そのろ液を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:15)で精製し、標記化合物(2.65g、58.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.28(3H,s), 5.31(2H,s), 6.60–6.61(1H,m), 6.69–6.71(1H,m), 7.29–7.32(2H,m), 7.46–7.48(2H,m), 8.00–8.01(1H,m).

[0676] [製造例43-1-2]4-(4-メチル-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンズアルデヒド

[0677] [化210]

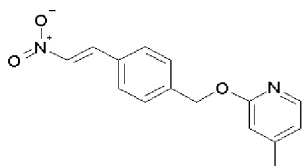


窒素雰囲気下、製造例43-1-1に記載の2-(4-ブロモ-ベンジルオキシ)-4-メチル-ピリジン(5.70g、20.5mmol)のテトラヒドロフラン(150mL)溶液に、ドライアイス-エタノールバス下(-78℃)でn-ブチルリチウム(2.67M n-ヘキサン溶液、9.21mL、24.6mmol)を滴下し、-78℃で20分間攪拌した。その後、N,N-ジメチルホルムアミド(3.16mL、41.0mmol)を滴下し、-78℃で10分間攪拌した。反応溶液を室温に戻し水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:3)で精製し、標記化合物(2.58g、55.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.31(3H,s), 5.45(2H,s), 6.66-6.67(1H,m), 6.72-6.74(1H,m), 7.58-7.60(2H,m), 7.85-7.88(2H,m), 8.00-8.01(1H,m), 10.0(1H,s).

[0678] [製造例43-1-3]4-メチル-2-(4-((E)-2-ニトロ-ビニル)-ベンジルオキシ)-ピリジン

[0679] [化211]



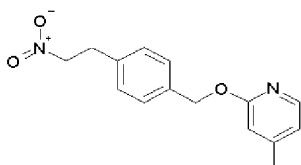
窒素雰囲気下、製造例43-1-2に記載の4-(4-メチル-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンズアルデヒド(2.60g、11.5mmol)の酢酸(20.0mL)溶液に、室温でニトロメタン(3.50g、57.3mmol)、酢酸アンモニウム(1.76g、22.9mmol)を加え、100℃で4時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を

酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(3.40g)を粗体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.28(3H,s), 5.39(2H,s), 6.75(1H,m), 6.84–6.85(1H,m), 7.50–7.53(2H,m), 7.85–7.87(2H,m), 8.00–8.02(1H,m), 8.13(1H,d,J=13.6Hz), 8.23(1H,d,J=13.6Hz).

[0680] [製造例43-1-4]4-メチル-2-(4-(2-ニトロエチル)-ベンジルオキシ)ピリジン

[0681] [化212]

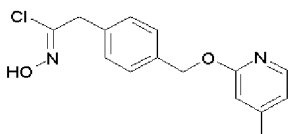


窒素雰囲気下、製造例43-1-3に記載の4-メチル-2-(4-((E)-2-ニトロビニル)-ベンジルオキシ)ピリジン(3.10g、11.5mmol)、酢酸(3.10mL)のジメチルスルホキシド(50mL)溶液に、適宜冷却しながら室温で水素化ホウ素ナトリウム(733mg、18.4mmol)を加え、10分間攪拌した。その後、適宜冷却しながら室温で水を滴下し、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:5→1:2)で精製し、標記化合物(1.10g、35.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.27(3H,s), 3.22(2H,t,J=6.8Hz), 4.84(2H,t,J=6.8Hz), 5.29(2H,s), 6.69(1H,s), 6.82(1H,d,J=5.2Hz), 7.27(2H,d,J=8.0Hz), 7.37(2H,d,J=8.0Hz), 8.02(1H,d,J=5.2Hz).

[0682] [製造例43-1-5](4-(4-メチルピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリド

[0683] [化213]

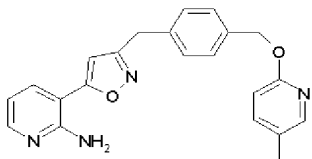


窒素雰囲気下、製造例43-1-4に記載の4-メチル-2-(4-(2-ニトロエチル)-ベンジルオキシ)ピリジン(500mg、1.84mmol)のメタノール(10.0mL)溶液に、室温でリチウムメトキシド(140mg、3.68mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下溶媒留去し、残渣に無水ジクロロメタン(10.0mL)と無水テトラヒドロフラン(5.00mL)を加えた。ドライアイス-エタノールバス下(-78℃)で反応混合物にチタニウム(IV)クロリド(667 μ L、6.07mmol)を滴下し、0℃で45分間、その後室温で60分間攪拌した。氷冷下(0℃)、反応混合物に水、酢酸エチル、テトラヒドロフランを加え、その有機層を分離した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(409mg、76.5%)を粗体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.27(3H,s), 3.82(2H,s), 5.31(2H,s), 6.70(1H,s), 6.82-6.84(1H,m), 7.24-7.28(2H,m), 7.39-7.41(2H,m), 8.01-8.03(1H,m), 11.73(1H,s).

[0684] [実施例44] 3-(3-(4-(5-メチルピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0685] [化214]



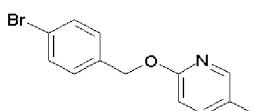
製造例44-1-5に記載の(4-(5-メチルピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(246mg、0.846mmol)と製造例1-2-3に記載の3-エチニルピリジン-2-イルアミン(40.0mg、0.339mmol)のテトラヒドロフラン(7.00mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(189 μ L、1.36mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:3→1:2)で精製し、標記化合物(21.3mg、16.9%)を得た。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.20(3H,s), 4.03(2H,s), 5.28(2H,s), 6.25(2H,brs), 6.68–6.71(1H,m), 6.75–6.77(1H,m), 6.81(1H,s), 7.32(2H,d,J=8.0 Hz), 7.39(2H,d,J=8.0Hz), 7.52–7.55(1H,m), 7.85–7.88(1H,m), 7.96–7.97(1H,m), 8.08–8.09(1H,m).

出発物質(4-(5-メチル-ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリドは以下の方法で合成した。

[0686] [製造例44-1-1]2-(4-ブロモ-ベンジルオキシ)-5-メチル-ピリジン

[0687] [化215]

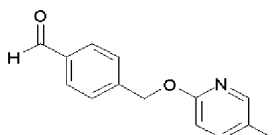


窒素雰囲気下、4-ブロモベンジルアルコール(4.54g、24.3mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(50.0mL)溶液に、0℃で水素化ナトリウム(1.00g、25.0mmol、60% in oil)を加え、室温で30分間攪拌した。その後、0℃で2-フルオロ-5-メチルピリジン(1.80g、16.2mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:15)で精製し、標記化合物(2.67g、59.3%)を得た。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.24(3H,s), 5.30(2H,s), 6.70–6.72(1H,m), 7.31–7.33(2H,m), 7.38–7.41(1H,m), 7.46–7.49(2H,m), 7.95–7.96(1H,m).

[0688] [製造例44-1-2]4-(5-メチル-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンズアルデヒド

[0689] [化216]



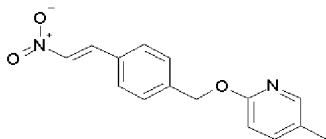
窒素雰囲気下、製造例44-1-1に記載の2-(4-ブロモ-ベンジルオキシ)-5-メチル-ピリジン(5.40g、19.4mmol)のテトラヒドロフラン(150mL)溶液に、ド

ライアिसーエタノールバス下(−78℃)でn-ブチルリチウム(2.67M n-ヘキサン溶液、8.73mL、23.3mmol)を滴下し、−78℃で30分間攪拌した。その後、N,N-ジメチルホルムアミド(2.99mL、38.8mmol)を滴下し、−78℃で10分間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:6→1:4)で精製し、標記化合物(2.93g、66.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.21(3H,s), 5.41(2H,s), 6.72–6.74(1H,m), 7.38–7.41(1H,m), 7.56–7.58(2H,m), 7.83–7.85(2H,m), 7.92–7.93(1H,m), 9.97(1H,s).

[0690] [製造例44-1-3] 5-メチル-2-(4-((E)-2-ニトロビニル)-ベンジルオキシ)-ピリジン

[0691] [化217]

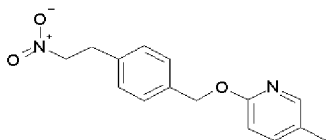


窒素雰囲気下、製造例44-1-2に記載の4-(5-メチルピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンズアルデヒド(2.93g、12.9mmol)の酢酸(20.0mL)溶液に、室温でニトロメタン(3.94g、64.5mmol)、酢酸アンモニウム(1.99g、25.8mmol)を加え、100℃で2.5時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮することにより標記化合物(3.50g)を粗体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.21(3H,s), 5.38(2H,s), 6.82–6.84(1H,m), 7.52(2H,d,J=8.4Hz), 7.55–7.58(1H,m), 7.85(2H,d,J=8.4Hz), 7.96–7.97(1H,m), 8.12(1H,d,J=13.6Hz), 8.22(1H,d,J=13.6Hz).

[0692] [製造例44-1-4] 5-メチル-2-(4-(2-ニトロエチル)-ベンジルオキシ)ピリジン

[0693] [化218]

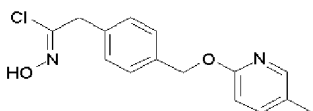


窒素雰囲気下、製造例44-1-3に記載の5-メチル-2-(4-((E)-2-ニトロ-ビニル)-ベンジルオキシ)-ピリジン(3.50g、12.9mmol)、酢酸(3.50mL)のジメチルスルホキシド(40.0mL)溶液に、適宜冷却しながら室温で水素化ホウ素ナトリウム(822mg、20.6mmol)を加え、10分間攪拌した。その後、適宜冷却しながら室温で水を滴下した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:4)で精製し、標記化合物(1.91g、54.3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.20(3H,s), 3.22(2H,t,J=6.8Hz), 4.84(2H,t,J=6.8Hz), 5.27(2H,s), 6.76-6.78(1H,m), 7.27(2H,d,J=8.0Hz), 7.36(2H,d,J=8.0Hz), 7.52-7.55(1H,m), 7.97-7.98(1H,m).

[0694] [製造例44-1-5](4-(5-メチル-ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリド

[0695] [化219]



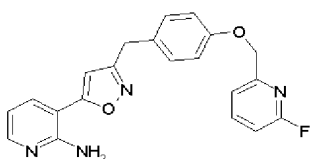
窒素雰囲気下、製造例44-1-4に記載の5-メチル-2-(4-(2-ニトロエチル)-ベンジルオキシ)ピリジン(700mg、2.57mmol)のメタノール(30mL)溶液に、室温でリチウムメトキシド(195mg、5.14mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に無水ジクロロメタン(15.0mL)と無水テトラヒドロフラン(10.0mL)を加えた。ドライアイス-エタノールバス下(-78℃)で反応混合物にチタニウム(IV)クロリド(904 μ L、8.22mmol)を滴下し、その後室温で45分間攪拌した。氷冷下(0℃)、反応混合物に水、酢酸エチル、テトラヒドロフランを加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗

浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮することにより標記化合物(569mg、76.1%)を粗体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.02(3H,s), 3.81(2H,s), 5.29(2H,s), 6.77–6.79(1H,m), 7.25(2H,d,J=8.0Hz), 7.40(2H,d,J=8.0Hz), 7.53–7.55(1H,m), 7.97–7.98(1H,m), 11.74(1H,s).

[0696] [実施例45] 3-(3-(4-(6-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0697] [化220]



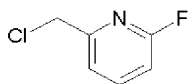
製造例5-1-1に記載の4-(5-(2-アミノ-ピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(48.2mg、0.18mmol)にテトラヒドロフラン(3mL)と5N 水酸化ナトリウム水溶液(36.0 μL 、0.18mmol)を加え、1分間超音波を照射した。次いで、反応溶液を減圧下濃縮し、白色固体を得た。その固体と製造例45-1-1に記載の2-クロロメチル-6-フルオロ-ピリジン(63.2mg、0.43mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)に加え、室温で3時間攪拌した。その混合物を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(47.9mg、59%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.00(2H,s), 5.12(2H,s), 5.40(2H,brs), 6.24(1H,s), 6.71(1H,dd,J=4.8,7.6Hz), 6.87(1H,dd,J=2.8,8.4Hz), 6.94(2H,d,J=8.8Hz), 7.21(2H,d,J=8.8Hz), 7.40–7.42(1H,m), 7.70(1H,dd,J=1.6,7.6Hz), 7.81(1H,q,J=8.0Hz), 8.13(1H,dd,J=1.6,4.8Hz)

出発物質2-クロロメチル-6-フルオロ-ピリジンは以下の方法で合成した。

[0698] [製造例45-1-1] 2-クロロメチル-6-フルオロ-ピリジン

[0699] [化221]

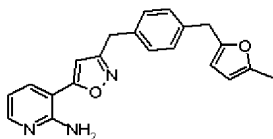


2-フルオロ-6-メチルピリジン(420mg、3.78mmol)、N-クロロスクシイミド(757mg、5.67mmol)、75%過酸化ベンゾイル(24.4mg、0.08mmol)、酢酸(13 μ L、0.23mmol)、アセトニトリル(7mL)の混合物を85℃にて3時間30分攪拌した。反応混合物を冷却した後、そこに水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(370.7mg、67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.75(2H,s), 7.17–7.19(1H,m), 7.50–7.52(1H,m), 8.02–8.08(1H,m).

[0700] [実施例46] 3-(3-(4-(5-メチルフラン-2-イルメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0701] [化222]



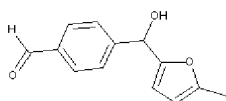
製造例46-1-6に記載の(4-(5-メチルフラン-2-イルメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(11mg、0.043mmol)とテトラヒドロフラン(1mL)の混合物に、室温で製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(4.0mg、0.034mmol)とトリエチルアミン(9.4 μ L、0.068mmol)を加え、45℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温とし、同温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=2:3)で精製し、標記化合物(5.1mg、41%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.24(3H,s), 3.90(2H,s), 4.03(2H,s), 5.53(2H,brs), 5.85(1H,d,J=2.9Hz), 5.87(1H,d,J=2.9Hz), 6.26(1H,s), 6.72(1H,dd,J=5.0, 7.6Hz), 7.21(4H,s), 7.72(1H,d,J=7.7Hz), 8.12(1H,dd,J=1.8,4.9Hz).

出発物質(4-(5-メチルフラン-2-イルメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシ
モイル クロリドは以下の方法で合成した。

[0702] [製造例46-1-1]4-(ヒドロキシ-(5-メチルフラン-2-イル)-メチル)-ベンズアルデヒド

[0703] [化223]

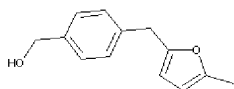


4-ブロモベンズアルデヒド ジメチルアセタール(2.0mL、12mmol)とジエチル
エーテル(30mL)の混合物に、 -78°C でn-ブチルリチウム(1.6M n-ヘキサン
溶液、9.0mL、14mmol)を滴下し、同温で20分間攪拌した。反応混合物に、同温
で5-メチルフフルール(1.3mL、13mmol)を滴下し、 0°C で50分間攪拌した。
反応混合物に水と酢酸エチルを加え、抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、溶
媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタ
ン=1:2)で精製し、標記化合物(320mg、12%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.28(3H,s), 5.86(1H,s), 5.90-5.91(1H,m),
5.98(1H,d,J=3.1Hz), 7.63(2H,d,J=8.4Hz), 7.89(2H,d,J=7.9Hz), 10.03(1H,s).

[0704] [製造例46-1-2](4-(5-メチルフラン-2-イルメチル)-フェニル)-メタノ
ール

[0705] [化224]

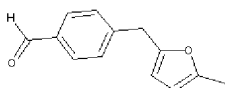


水素化リチウムアルミニウム(230mg、4.9mmol)とテトラヒドロフラン(15mL)の混
合物に、 0°C でアルミニウム クロリド(830mg、6.2mmol)を加え、室温で30分間攪
拌した。反応混合物に、 0°C で製造例46-1-1に記載の4-(ヒドロキシ-(5-メチ
ルフラン-2-イル)-メチル)-ベンズアルデヒド(320mg、1.5mmol)とテトラヒ
ドロフラン(5mL)の混合物を滴下し、同温で2時間攪拌した。反応混合物に同温で2

8%アンモニア水溶液を滴下し、過剰の試薬をクエンチした。反応混合物を室温とし、セライトベッドを通してろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(330mg)を粗体として得た。この化合物はさらに精製することなく次の反応に用いた。

[0706] [製造例46-1-3]4-(5-メチルフラン-2-イルメチル)-ベンズアルデヒド

[0707] [化225]

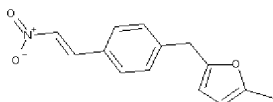


製造例46-1-2に記載の4-(5-メチルフラン-2-イルメチル)-フェニル-メタノール(350mg、1.7mmol)とジクロロメタン(10mL)の混合物に、室温で二酸化マンガン(3.5g、4.7mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、そのろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:6)で精製し、標記化合物(100mg、29%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.25(3H,s), 3.99(2H,s), 5.876-5.883(1H,m), 5.92(1H,d,J=3.1Hz), 7.39-7.41(2H,m), 7.81-7.83(2H,m), 9.99(1H,s).

[0708] [製造例46-1-4]2-メチル-5-(4-((E)-2-ニトロビニル)-ベンジル)-フラン

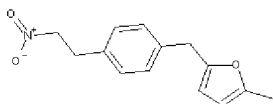
[0709] [化226]



製造例46-1-3に記載の4-(5-メチルフラン-2-イルメチル)-ベンズアルデヒド(96mg、0.48mmol)と酢酸(1mL)の混合物に、室温でニトロメタン(190 μL 、3.6mmol)と酢酸アンモニウム(110mg、1.4mmol)を加え、100°Cで3時間攪拌した。反応混合物を室温とし、水と酢酸エチルを加え、抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。ろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(120mg)を粗体として得た。この化合物はさらに精製することなく次の反応に用いた。

[0710] [製造例46-1-5]2-メチル-5-(4-(2-ニトロエチル)-ベンジル)フラン

[0711] [化227]

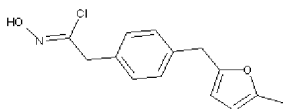


製造例46-1-4に記載の2-メチル-5-(4-((E)-2-ニトロビニル)-ベンジル)-フラン(120mg)、酢酸(0.2mL)、およびジメチルスルホキシド(3.4mL)の混合物に、適宜冷却しながら室温で水素化ホウ素ナトリウム(29mg、0.77mmol)を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した。減圧下濃縮し、残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:5)で精製し、標記化合物(90mg、77%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.24(3H,s), 3.30(2H,t,J=7.4Hz), 3.89(2H,s), 4.59(2H,t,J=7.4Hz), 5.85-5.87(2H,m), 7.14(2H,d,J=8.2Hz), 7.20(2H,d,J=8.2Hz).

[0712] [製造例46-1-6](4-(5-メチル-フラン-2-イルメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリド

[0713] [化228]



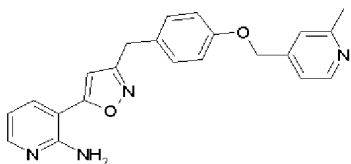
製造例46-1-5に記載の2-メチル-5-(4-(2-ニトロエチル)-ベンジル)フラン(87mg、0.36mmol)とメタノール(2mL)の混合物に、室温でリチウムメトキシド(27mg、0.71mmol)を加え、室温で15分間攪拌した。反応混合物を減圧下溶媒留去した。得られた残渣と、塩化メチレン(2mL)、およびテトラヒドロフラン(1mL)の混合物に-78℃でチタニウム(IV)クロリド(86 μL 、0.78mmol)を加え、0℃で1時間攪拌した。反応混合物を-78℃に冷却後、水(5mL)を加え、徐々に室温まで昇温させた。反応混合物に酢酸エチルと水を加え、抽出した。有機層を約pH5になるまで水で洗った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(79mg、84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.24(3H,s), 3.78(2H,s), 3.90(2H,s), 5.85-

5.87(2H,m), 7.20(4H,s).

[0714] [実施例47] 3-(3-(4-(2-メチル-ピリジン-4-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0715] [化229]



製造例47-1-1に記載の(2-メチル-ピリジン-4-イル)-メタノール(40mg、0.33mmol)、塩化チオニル(0.047ml、0.65mmol)、塩化メチレン(4.0ml)を60°Cで5分間攪拌した。反応溶液に重曹水と酢酸エチルを加え分液し、酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し4-クロロメチル-2-メチル-ピリジンを粗体として得た。

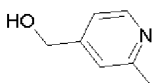
製造例5-1-1に記載の4-(5-(2-アミノ-ピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(87mg、0.33mmol)に2N 水酸化ナトリウム(0.16ml、0.32mmol)、メタノール(1.0ml)を加え溶解した後、メタノールを減圧下留去した。残渣にジメチルホルムアミド(1ml)に上記4-クロロメチル-2-メチル-ピリジンを溶解した溶液を加え60°Cで10分間攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分液し、得られた酢酸エチル層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:3)で生成し標記化合物(47mg、39%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.47(3H,s), 3.96(2H,s), 5.11(2H,s), 6.25(2H,brs), 6.68(1H,dd,J=4.8,8.0Hz), 6.79(1H,s), 6.97(2H,d,J=8.8Hz), 7.20(1H,d,J=5.2Hz), 7.25(2H,d,J=8.8Hz), 7.29(1H,s), 7.86(1H,dd,J=2.0,8.0Hz), 8.08(1H,dd,J=2.0,4.8Hz), 8.42(1H,d,J=5.2Hz).

出発物質(2-メチル-ピリジン-4-イル)-メタノールは以下の方法で合成した。

[0716] [製造例47-1-1](2-メチル-ピリジン-4-イル)-メタノール

[0717] [化230]



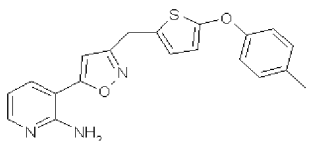
製造例11-1-1から製造例11-1-3と同様にして標記化合物(200mg)を得た。

。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.45(3H,s), 4.50(2H,d,J=5.2Hz), 5.37(1H,t,J=5.2Hz), 7.11(1H,d,J=5.2Hz), 7.18(1H,s), 8.36(1H,d,J=5.2Hz).

[0718] [実施例48] 3-(3-(5-p-トリルオキシチオフエン-2-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0719] [化231]



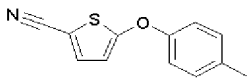
製造例48-1-5に記載の(5-p-トリルオキシチオフエン-2-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(191mg、0.678mmol)と製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(40.0mg、0.339mmol)のテトラヒドロフラン(7.00mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(189 μ L、1.36mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:3)で精製し、標記化合物(2.03mg、1.65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.32(3H,s), 4.14(2H,s), 5.54(2H,brs), 6.34-6.36(1H,m), 6.40(1H,s), 6.62-6.63(1H,m), 6.73-6.77(1H,m), 6.98-7.00(2H,m), 7.11-7.13(2H,m), 7.76-7.78(1H,m), 8.14-8.15(1H,m).

出発物質(5-p-トリルオキシチオフエン-2-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリドは以下の方法で合成した。

[0720] [製造例48-1-1] 5-p-トリルオキシチオフエン-2-カルボニトリル

[0721] [化232]



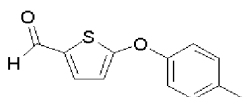
窒素雰囲気下、5-ニトロ-2-チオフエンカルボニトリル(6.30g、40.9mmol)

のジメチルスルホキシド(100mL)溶液に、p-クレゾール(8.85g、81.8mmol)、炭酸カリウム(11.3g、81.8mmol)を加え、60℃で5時間攪拌した。反応溶液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:3→2:1)で精製し、標記化合物(6.95g、78.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.36(3H,s), 6.38–6.39(1H,m), 7.03–7.05(2H,m), 7.18–7.20(2H,m), 7.33–7.35(1H,m).

[0722] [製造例48-1-2] 5-p-トリルオキシチオフエン-2-カルバルデヒド

[0723] [化233]

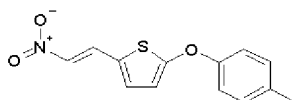


窒素雰囲気下、製造例48-1-1に記載の5-p-トリルオキシチオフエン-2-カルボニトリル(2.00g、9.29mmol)のテトラヒドロフラン(70.0mL)溶液に、ドライアイス-エタノールバス下(−78℃)で水素化ジイソブチルアルミニウム(0.97M n-ヘキサン溶液、23.9mL、23.2mmol)を滴下し、室温で3時間攪拌した。反応溶液を室温に戻し水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:5)で精製し、標記化合物(958mg、47.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.36(3H,s), 6.47(1H,d,J=4.0Hz), 7.08(2H,d,J=8.0Hz), 7.20(2H,d,J=8.0Hz), 7.51(1H,d,J=4.0Hz), 9.69(1H,s).

[0724] [製造例48-1-3] 2-((E)-2-ニトロビニル)-5-p-トリルオキシチオフエン

[0725] [化234]



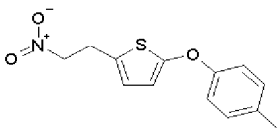
窒素雰囲気下、製造例48-1-2に記載の5-p-トリルオキシチオフエン-2-カルバルデヒド(2.30g、10.5mmol)の酢酸(20.0mL)溶液に、室温でニトロメタン(3.20g、52.5mmol)、酢酸アンモニウム(1.62g、21.0mmol)を加え、100℃

で2.5時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下溶媒留去し標記化合物(2.50g)を粗体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.32(3H,s), 6.70(1H,d,J=4.0Hz), 7.18(2H,d,J=8.0Hz), 7.28(2H,d,J=8.0Hz), 7.65(1H,d,J=4.0Hz), 7.78(1H,d,J=12.8Hz), 8.26(1H,d,J=12.8Hz).

[0726] [製造例48-1-4] 2-(2-ニトロ-エチル)-5-p-トリルオキシ-チオフェン

[0727] [化235]

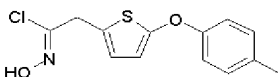


窒素雰囲気下、製造例48-1-3に記載の2-((E)-2-ニトロ-ビニル)-5-p-トリルオキシ-チオフェン(2.50g、9.57mmol)、酢酸(2.50mL)のジメチルスルホキシド(30.0mL)溶液に、適宜冷却しながら室温で水素化ホウ素ナトリウム(610mg、20.6mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。その後、適宜冷却しながら室温で水を滴下した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下溶媒留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:4)で精製し、標記化合物(1.20g、47.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.28(3H,s), 3.33(2H,t,J=6.4Hz), 4.81(2H,t,J=6.4Hz), 6.45-6.46(1H,m), 6.67-6.69(1H,m), 6.98-7.00(2H,m), 7.17-7.20(2H,m).

[0728] [製造例48-1-5] (5-p-トリルオキシ-チオフェン-2-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリド

[0729] [化236]



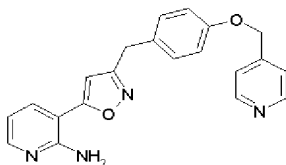
窒素雰囲気下、製造例48-1-4に記載の2-(2-ニトロ-エチル)-5-p-トリ

ルオキシチオフェン(500mg、1.90mmol)のメタノール(10.0mL)溶液に、室温でリチウムメトキシド(144mg、3.80mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下溶媒留去し、残渣に無水ジクロロメタン(15.0ml)と無水テトラヒドロフラン(10.0ml)を加えた。ドライアイス-エタノールバス下(−78℃)で反応混合物にチタニウム(IV)クロリド(668 μ L、6.08mmol)を滴下し、その後室温で45分間攪拌した。氷冷下(0℃)、反応混合物に水、酢酸エチル、テトラヒドロフランを加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下溶媒留去し標記化合物(530mg、99.0%)を粗体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.28(3H,s), 3.94(2H,s), 6.48(1H,d,J=3.6Hz), 6.74(1H,d,J=3.6Hz), 7.00–7.01(2H,m), 7.18–7.20(2H,m), 11.81(1H,s).

[0730] [実施例49] 3-(3-(4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0731] [化237]



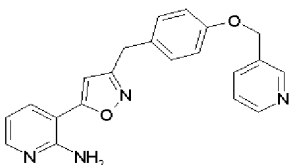
製造例5-1-1に記載の4-(5-(2-アミノピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(30mg、0.11mmol)にテトラヒドロフラン(3mL)と5N 水酸化ナトリウム水溶液(22.4 μ L、0.11mmol)を加え、1分間超音波を照射した。次いで、反応溶液を減圧下濃縮し白色固体を得た。得られた固体をN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)に懸濁させた。一方、4-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩(50mg、0.39mmol)にTHF(390 μ L)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(390 μ L、0.39mol)を加え、その有機層を分離し、4-(クロロメチル)ピリジンのテトラヒドロフラン溶液を得た。このテトラヒドロフラン溶液の一部(224 μ L)を先に調整したN,N-ジメチルホルムアミド懸濁液に加え、60℃で45分攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNH

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(36mg、88%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.97(2H,s), 5.17(2H,s), 6.26(2H,brs), 6.68–6.72(1H,m), 6.79(1H,s), 6.99(2H,d,J=8.4Hz), 7.26(2H,d,J=8.8Hz), 7.43(2H,d,J=6.0Hz), 7.87(1H,dd,J=2.0,7.6Hz), 8.09(1H,dd,J=1.6,4.8Hz), 8.57(2H,dd,J=1.6,4.4Hz).

[0732] [実施例50] 3-(3-(4-(ピリジン-3-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0733] [化238]



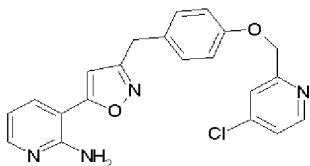
製造例5-1-1に記載の4-(5-(2-アミノピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(30mg、0.11mmol)にテトラヒドロフラン(3mL)と5N 水酸化ナトリウム水溶液(22.4 μL 、0.11mmol)を加え、1分間超音波を照射した。次いで、反応溶液を減圧下濃縮し白色固体を得た。その固体をN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)に懸濁させた。一方、3-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩(50mg、0.39mmol)にTHF(390 μL)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(390 μL 、0.39mmol)を加え、その有機層を分離し、3-(クロロメチル)ピリジンのテトラヒドロフラン溶液を得た。このテトラヒドロフラン溶液の一部(224 μL)を上述のN,N-ジメチルホルムアミド懸濁液に加え、60°Cで45分攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(40.0mg、100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.97(2H,s), 5.13(2H,s), 6.25(2H,brs), 6.67–6.74(1H,m), 6.78(1H,s), 7.00(2H,d,J=8.0Hz), 7.26(2H,d,J=7.6Hz), 7.40–7.46(1H,m), 7.85–7.89(2H,m), 8.09(1H,d,J=4.8Hz), 8.54(1H,d,J=4.8Hz), 8.6

5-8.68(1H,m).

[0734] [実施例51] 3-(3-(4-(4-クロロピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0735] [化239]



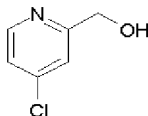
製造例5-1-1に記載の4-(5-(2-アミノピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(30mg、0.11mmol)にテトラヒドロフラン(3mL)と5N 水酸化ナトリウム水溶液(22.4 μ L、0.11mmol)を加え、1分間超音波を照射した。次いで、反応溶液を減圧下濃縮し白色固体を得た。この固体とN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)の懸濁液に、製造例51-1-2に記載の4-クロロ-2-クロロメチル-ピリジン(36.3mg、0.22mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液を加え、60℃で1時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)で精製して、標記化合物(36.6mg、83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.97(2H,s), 5.17(2H,s), 6.26(2H,brs), 6.69(1H,dd,J=4.8,8.0Hz), 6.79(1H,s), 7.01(2H,d,J=8.4Hz), 7.26(2H,d,J=8.4Hz), 7.51(1H,dd,J=2.0,5.2Hz), 7.61(1H,d,J=2.0Hz), 7.87(1H,dd,J=2.0,8.0Hz), 8.08(1H,dd,J=2.0,4.8Hz), 8.55(1H,d,J=5.2Hz).

出発物質4-クロロ-2-クロロメチル-ピリジンは以下の方法で合成した。

[0736] [製造例51-1-1] (4-クロロピリジン-2-イル)-メタノール

[0737] [化240]

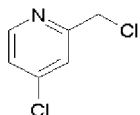


4-クロロ-2-ピコリン(1.0g、7.84mmol)とジクロロメタン(20mL)との混合物に、氷冷下、m-クロル過安息香酸(3.5g、13.2mmol)を加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応に水と炭酸水素ナトリウムを加え、ジクロロメタンで抽出した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮して得られた残渣に無水酢酸(20mL)を加え、100℃にて1時間、攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下濃縮した。得られた残渣とメタノール(20mL)との混合物に、氷冷下、5N 水酸化ナトリウム水溶液(1.57mL、7.87mmol)を加え、室温にて1.5時間攪拌した。その混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=6:1)で精製し、標記化合物(200mg、18%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.76(2H,s), 7.23–7.25(1H,m), 7.32–7.33(1H,m), 8.46(1H,d,J=5.6Hz).

[0738] [製造例51-1-2] 4-クロロ-2-クロロメチル-ピリジン

[0739] [化241]



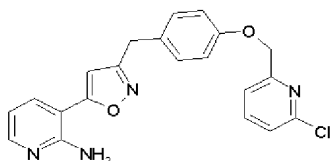
製造例51-1-1に記載の(4-クロロ-ピリジン-2-イル)-メタノール(146.8mg、1.0mmol)とトルエン(3mL)との混合物に、氷冷下、塩化チオニル(112 μ L、1.53mmol)を加え、室温にて1時間15分攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1)で精製して、標記化合物(97mg、59%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.65(2H,s), 7.26–7.28(1H,m), 7.52–7.53(1H,m), 8.48(1H,d,J=5.6Hz).

[0740] [実施例52] 3-(3-(4-(6-クロロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イ

ソキサゾール—5—イル)—ピリジン—2—イルアミン

[0741] [化242]



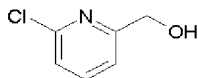
製造例5-1-1に記載の4-(5-(2-アミノ—ピリジン—3—イル)—イソキサゾール—3—イルメチル)—フェノール(30mg、0.11mmol)にテトラヒドロフラン(3mL)と5N 水酸化ナトリウム水溶液(22.4 μ L、0.11mmol)を加え、1分間超音波を照射した。次いで、反応溶液を減圧下濃縮し白色固体を得た。この固体とN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)の懸濁液に、製造例52-1-2に記載の2-クロロ—6-クロロメチル—ピリジン(36.3mg、0.22mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液を加え、60°Cで1時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)で精製して、標記化合物(39.5mg、90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.97(2H,s), 5.15(2H,s), 6.26(2H,brs), 6.69(1H,dd,J=4.8,8.0Hz), 6.79(1H,s), 6.99(2H,d,J=8.4Hz), 7.26(2H,d,J=8.4Hz), 7.46–7.52(2H,m), 7.85–7.92(2H,m), 8.08(1H,dd,J=2.0,4.8Hz).

出発物質2-クロロ—6-クロロメチル—ピリジンは以下の方法で合成した。

[0742] [製造例52-1-1](6-クロロ—ピリジン—2—イル)—メタノール

[0743] [化243]



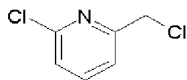
2-クロロ—6-メチルピリジン(1.0g、7.84mmol)とジクロロメタン(20mL)との混合物に、氷冷下、m-クロル過安息香酸(3.5g、13.2mmol)を加え、40°Cにて1.5時間攪拌した。反応混合物に水と炭酸水素ナトリウムを加え、ジクロロメタンで抽出

した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣に無水酢酸(20mL)を加え、100℃にて1時間、攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下濃縮した。得られた残渣とメタノール(20mL)との混合物に、氷冷下、5N 水酸化ナトリウム水溶液(4mL、20.1mmol)を加え、30分攪拌した。その混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=3:1)で精製し、標記化合物(200mg、18%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.08(1H, brs), 4.75(2H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 7.23–7.27(2H, m), 7.64–7.69(1H, m).

[0744] [製造例52-1-2] 2-クロロ-6-クロロメチル-ピリジン

[0745] [化244]

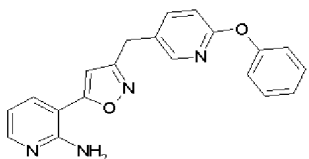


製造例52-1-1に記載の(6-クロロ-ピリジン-2-イル)-メタノール(200mg、1.39mmol)とトルエン(3mL)との混合物に、氷冷下、塩化チオニル($152\mu\text{L}$ 、2.09mmol)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1)で精製して、標記化合物(163.2mg、73%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.64(2H, s), 7.29(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.70(1H, dd, $J=7.6, 8.0\text{Hz}$).

[0746] [実施例53] 3-(3-(6-フェノキシ-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0747] [化245]

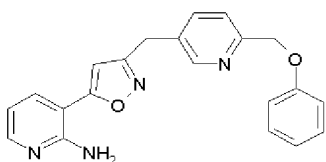


[0748] 製造例40-1-4に記載の(2-フェノキシ-ピリジン-5-イル)-アセトヒドロキシモイル クロライド(100mg、0.381mmol)と製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(30mg、0.25mmol)のテトラヒドロフラン(2mL)溶液にトリエチルアミン(71 μ L、0.51mmol)を加え、窒素雰囲気下、50℃で3時間攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)にて精製し、標記化合物(27mg、31%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.02(2H,s), 6.26(2H,s), 6.68(1H,dd,J=4.8,7.7Hz), 6.83(1H,s), 6.98(1H,d,J=8.6Hz), 7.09(2H,d,J=7.5Hz), 7.18(1H,t,J=7.3Hz), 7.39(2H,t,J=7.5Hz), 7.79(1H,dd,J=2.4,8.6Hz), 7.85(1H,dd,J=1.8,7.7Hz), 8.07(1H,dd,J=1.8,4.8Hz), 8.13(1H,d,J=2.2Hz).

[0749] [実施例54] 3-(3-(6-フェノキシメチル-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0750] [化246]



製造例54-1-6に記載の(6-フェノキシメチル-ピリジン-3-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(80.0mg、0.289mmol)と製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(20.0mg、0.169mmol)のテトラヒドロフラン(3.00mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(70.7 μ L、0.507mmol)を加え、60℃で4.5時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタ

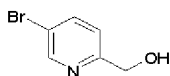
ン＝2:1→3:1)で精製し、標記化合物(4.00mg、6.60%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.10(2H,s), 5.16(2H,s), 6.27(2H,brs), 6.69–6.72(1H,m), 6.87(1H,s), 6.92–7.02(3H,m), 7.27–7.31(2H,m), 7.48–7.50(1H,m), 7.78–7.79(1H,m), 7.86–7.88(1H,m), 8.09–8.10(1H,m), 8.58–8.59(1H,m).

出発物質(6-フェノキシメチルーピリジン-3-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリドは以下の方法で合成した。

[0751] [製造例54-1-1](5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-メタノール

[0752] [化247]

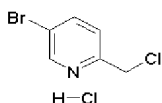


窒素雰囲気下、2, 5-ジブロモピリジン(10.0g、42.2mmol)のトルエン(300mL)溶液に、ドライアイス-エタノールバス下(−78°C)でn-ブチルリチウム(2.55M n-ヘキサン溶液、18.2mL、46.4mmol)を滴下し、−78°Cで2時間攪拌した。その後、N, N-ジメチルホルムアミド(3.7g、50.6mmol)を滴下し、−78°Cで10分間攪拌した。その後、水素化ホウ素ナトリウム(3.20g、84.4mmol)とメタノール(20.0mL)を加え、室温で30分間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン＝1:1→2:1)で精製し、標記化合物(4.70g、59.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.54(2H,d,J=5.6Hz), 5.28(1H,t,J=5.6Hz), 7.44–7.47(1H,m), 8.03–8.05(1H,m), 8.59–8.60(1H,m).

[0753] [製造例54-1-2]5-ブロモ-2-クロロメチルーピリジン 塩酸塩

[0754] [化248]



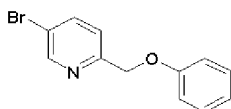
窒素雰囲気下、製造例54-1-1に記載の(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-メ

タノール(4.70g、25.0mmol)のトルエン(20.0mL)溶液に、氷冷下(0℃)で塩化チオニル(3.65mL、50.1mmol)を滴下し、室温で5分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、標記化合物(4.2g、69.2%)を塩酸塩として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 4.78(2H,s), 7.55–7.57(1H,m), 8.11–8.14(1H,m), 8.70–8.72(1H,m).

[0755] [製造例54-1-3]5-ブロモ-2-フェノキシメチル-ピリジン

[0756] [化249]

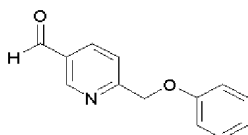


窒素雰囲気下、フェノール(1.92g、20.4mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(40.0mL)溶液に氷冷下(0℃)で水素化ナトリウム(815mg、20.4mmol、60% in oil)を加え、室温で20分間攪拌した。その後、製造例54-1-2に記載の5-ブロモ-2-クロロメチル-ピリジン塩酸塩(4.2g、20.4mmol)とトリエチルアミン(28.0mL、20.4mmol)との混合物を加え、室温で30分、次いで70℃で45分間攪拌させた。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:10)で精製し、標記化合物(4.40g、81.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.15(2H,s), 6.95–6.99(3H,m), 7.25–7.31(2H,m), 7.42–7.45(1H,m), 7.81–7.83(1H,m), 8.64–8.65(1H,m).

[0757] [製造例54-1-4]6-フェノキシメチル-ピリジン-3-カルバルデヒド

[0758] [化250]



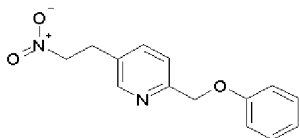
窒素雰囲気下、製造例54-1-3に記載の5-ブロモ-2-フェノキシメチル-ピリジン(4.40g、16.6mmol)のジエチルエーテル(250mL)溶液に、ドライアイスエ

タノールバス下(−78℃)でn-ブチルリチウム(2.55M n-ヘキサン溶液、8.46 mL、21.6mmol)を滴下し、−78℃で40分間攪拌した。その後、N,N-ジメチルホルムアミド(1.93mL、25.0mmol)を滴下し、−78℃で20分間攪拌した。反応溶液を室温に戻し水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:3)で精製し、標記化合物(1.00g、28.3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.29(2H,s), 6.97–7.01(3H,m), 7.29–7.33(2H,m), 7.73–7.75(1H,m), 8.19–8.21(1H,m), 9.05–9.06(1H,m), 10.12(1H,s).

[0759] [製造例54-1-5] 5-(2-ニトロ-エチル)-2-フェノキシメチル-ピリジン

[0760] [化251]

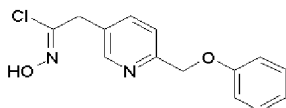


窒素雰囲気下、製造例54-1-4に記載の6-フェノキシメチル-ピリジン-3-カルバルデヒド(1.00g、4.69mmol)のメタノール(20.0mL)溶液に、室温でリチウムメトキシド(21.4mg、0.56mmol)を加えた。その後、0℃に冷却し、ニトロメタン(372mg、6.10mmol)、リチウムメトキシド(193mg、5.07mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。その後、反応溶液を減圧下濃縮した。その残渣にテトラヒドロフラン(20.0mL)を加え、無水酢酸(6.24g、61.1mmol)、トリエチルアミン(1.42mL、10.2mmol)を加え、70℃で1時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下溶媒留去した。その残渣に、メタノール(20.0mL)を加え、氷冷下(0℃)で水素化ホウ素ナトリウム(263mg、6.96mmol)を加えた。0℃で5分間攪拌した後、0℃で水を滴下した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下溶媒留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:1)で精製し、標記化合物(170mg、14.2%)を得た。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.25(2H,t,J=6.8Hz), 4.91(2H,t,J=6.8Hz), 5.14(2H,s), 6.93–6.97(1H,m), 7.00–7.02(2H,m), 7.27–7.31(2H,m), 7.46–7.48(1H,m), 7.75–7.78(1H,m), 8.49–8.50(1H,m).

[0761] [製造例54-1-6] (6-フェノキシメチル-ピリジン-3-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリド

[0762] [化252]

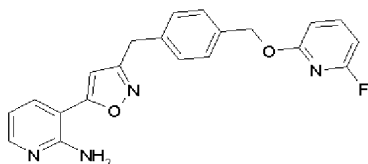


窒素雰囲気下、製造例54-1-5に記載の5-(2-ニトロエチル)-2-フェノキシメチル-ピリジン(170mg、0.658mmol)のメタノール(7.00mL)溶液に、室温でリチウムメトキシド(50.0mg、1.32mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下溶媒留去し、残渣に無水ジクロロメタン(10.0ml)と無水テトラヒドロフラン(5.00ml)を加えた。ドライアイス-エタノールバス下(−78℃)で反応混合物にチタニウム(IV)クロリド(231 μL 、2.11mmol)を滴下し、その後室温で30分間攪拌した。氷冷下(0℃)、反応混合物に水、酢酸エチル、テトラヒドロフランを加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下溶媒留去し標記化合物(169mg、92.8%)を粗体として得た。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.90(2H,s), 5.17(2H,s), 6.93–6.97(1H,m), 7.01–7.03(2H,m), 7.27–7.30(2H,m), 7.49–7.51(1H,m), 7.72–7.74(1H,m), 8.49–8.50(1H,m), 11.83(1H,s).

[0763] [実施例55] 3-(3-(4-(6-フルオロ-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0764] [化253]



製造例55-1-5に記載の(4-(6-フルオロ-ピリジン-2-イルオキシメチル)

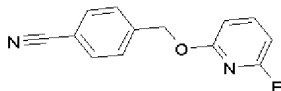
ーフェニル)アセトヒドロキシモイル クロライド(200mg、0.679mmol)と製造例1-2-3に記載の3-エチニルーピリジシン-2-イルアミン(50mg、0.423mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(237 μ L、1.7mmol)を加え、50℃で2時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1~2:1)で精製し、標記化合物(59mg、23%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.07(2H,s), 5.32(2H,s), 5.64(2H,brs), 6.27(1H,s), 6.47-6.50(1H,m), 6.64-6.67(1H,m), 6.71-6.74(1H,m), 7.30(2H,d,J=8.4Hz), 7.43(2H,d,J=8.4Hz), 7.63-7.69(1H,m), 7.72-7.75(1H,m), 8.11-8.12(1H,m).

出発物質(4-(6-フルオロピリジシン-2-イルオキシメチル)-フェニル)アセトヒドロキシモイル クロライドは以下の方法で合成した。

[0765] [製造例55-1-1] 4-(6-フルオロピリジシン-2-イルオキシメチル)-ベンゾニトリル

[0766] [化254]

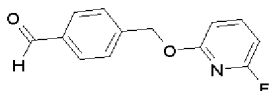


2,6-ジフルオロピリジン(5g、43.4mmol)と4-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリル(8.67g、65.1mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)溶液に水素化ナトリウム(2.56g、65.1mmol、60% in oil)を室温に加えた。その混合物を70℃で4時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=10:1~4:1)で精製し、標記化合物(5.99g、61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.41(2H,s), 6.74-6.77(1H,m), 6.87-6.89(1H,m), 7.63-7.66(2H,m), 7.85-7.88(2H,m), 7.90-7.96(1H,m).

[0767] [製造例55-1-2]4-(6-フルオロピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンズアルデヒド

[0768] [化255]

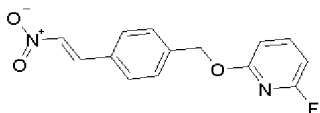


製造例55-1-1に記載の4-(6-フルオロピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンズニトリル(5.99g、26.2mmol)のトルエン溶液(41mL)に、窒素雰囲気下、 -70°C ～ -78°C でジイソブチルアルミニウムハイドライド(1.01Mトルエン溶液、39.3mmol)を加えた。その混合液を室温で2時間攪拌した。その混合液を酢酸エチルと20%ロッシェル塩水溶液に分配した。セライトベッドを通したろ過による不溶物の除去後、そのろ液を分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=10:1～4:1)で精製し、標記化合物(4.57g、75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.43(2H,s), 6.50–6.53(1H,m), 6.70–6.72(1H,m), 7.60–7.62(2H,m), 7.66–7.72(1H,m), 7.88–7.91(2H,m), 10.0(1H,s).

[0769] [製造例55-1-3]2-フルオロ-6-(4-(E)-2-ニトロビニル)-ベンジルオキシ)-ピリジン

[0770] [化256]

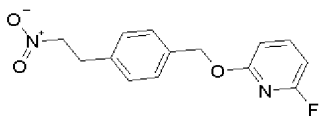


製造例55-1-2に記載の4-(6-フルオロピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンズアルデヒド(4.57g、19.8mmol)、ニトロメタン(2.13mL、39.6mmol)、酢酸アンモニウム(2.29g、29.7mmol)そして酢酸(45.7mL)の混合物を 100°C で19時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮した。その残渣を酢酸エチルに溶解し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1)で精製し、標記化合物(3.44g、63%)を得た。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.39(2H,s), 6.50–6.53(1H,m), 6.68–6.71(1H,m), 7.52–7.61(5H,m), 7.66–7.72(1H,m), 8.03–8.99(1H,m).

[0771] [製造例55-1-4] 2-フルオロ-6-(4-(2-ニトロエチル)-ベンジルオキシ)-ピリジン

[0772] [化257]

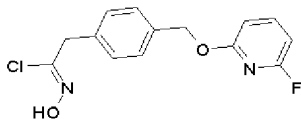


製造例55-1-3に記載の2-フルオロ-6-(4-(E)-2-ニトロビニル)-ベンジルオキシ)-ピリジン(3.44g、12.5mmol)の酢酸(3.44mL)とジメチルスルホキシド(58.5mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(757mg、20mmol)を適宜冷却しながら室温で加えた。その混合物を室温で4時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=10:1~4:1)で精製し、標記化合物(1.6g、46%)を得た。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.31–3.35(2H,m), 4.60–4.63(2H,m), 5.31(2H,s), 6.48–6.50(1H,m), 6.64–6.67(1H,m), 7.22–7.24(2H,m), 7.41–7.43(2H,m), 7.63–7.69(1H,m).

[0773] [製造例55-1-5] (4-(6-フルオロピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)アセトヒドロキシモイル クロライド

[0774] [化258]

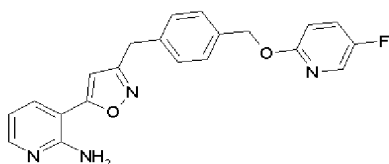


製造例55-1-4に記載の2-フルオロ-6-(4-(2-ニトロエチル)-ベンジルオキシ)-ピリジン(1.6g、5.79mmol)のメタノール溶液(20mL)にリチウムメトキシド(449mg、11.6mmol)を加えた。その混合物を1時間室温で攪拌した。その混合物を減圧下濃縮し、残渣中の水をトルエンで共沸し、その残渣を塩化メチレン(24

mL)とテトラヒドロフラン(12mL)で希釈した。−78℃に冷却した後、その懸濁液に四塩化チタン(IV)(2.04mL、18.5mmol)を滴下した。その混合物を室温で2時間攪拌した。その混合物を−78℃まで冷却し、酢酸エチルと氷水に分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル中で粉碎した。その固体を集め、減圧下乾燥することにより、標記化合物(1.36g、80%)を得た。この化合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

[0775] [実施例56] 3-(3-4-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0776] [化259]



製造例56-1-5に記載の((4-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)アセトヒドロキシモイル クロライド(800mg、2.72mmol)と製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(200mg、1.69mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(948 μ L、6.8mmol)を加え、50℃で4時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1~2:1)で精製し、標記化合物(214mg、21%)を得た。

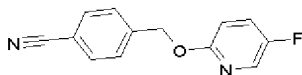
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.08(2H,s), 5.08(2H,s), 5.54(2H,brs), 6.27(1H,s), 6.71–6.74(1H,m), 7.13–7.16(1H,m), 7.31–7.39(5H,m), 7.71–7.73(1H,m), 8.11–8.14(2H,m).

出発物質(4-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)アセトヒドロキシモイル クロライドは以下の方法で合成した。

[0777] [製造例56-1-1] 4-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンゾニ

トリル

[0778] [化260]

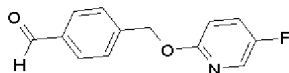


2-ブロモ-5-フルオロピリジン (5g、28.4mmol) と 4-(ヒドロキシメチル)-ベンズニトリル (5.67g、42.4mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (50mL) 溶液に水素化ナトリウム (1.7g、42.4mmol、60% in oil) を室温で加えた。その混合物を 70℃ で 3 時間撹拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン:酢酸エチル=4:1~2:1~1:1~酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (5.5g、85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.15(2H,s), 7.14–7.17(1H,m), 7.39–7.41(1H,m), 7.53–7.55(2H,m), 7.70–7.72(2H,m), 8.12–8.13(1H,m).

[0779] [製造例56-1-2] 4-(5-フルオロピリジン-2-イルオキシメチル)ベンズアルデヒド

[0780] [化261]



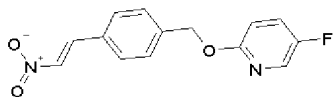
製造例56-1-1に記載の4-(5-フルオロピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンズニトリル (5.5g、24.1mmol) のトルエン溶液 (37mL) に、窒素雰囲気下、-70℃~-78℃でジイソブチルアルミニウムハイドライド (35.8mL、1.01M トルエン溶液、36.2mmol) を加えた。その混合液を室温で3時間撹拌した。その混合液を酢酸エチルと20%ロッシェル塩水溶液に分配した。セライトを通したろ過による不溶物の除去後、そのろ液を分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン:酢酸エチル=4:1~2:1) で精製し、標記化合物 (2.71g、49%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 5.31–5.33(2H,m), 7.46–7.50(1H,m), 7.57–7.59(1H,m), 7.64–7.69(2H,m), 7.88–7.96(2H,m), 8.21–8.22(1H,m), 1

0.0(1H,s).

[0781] [製造例56-1-3] 5-フルオロ-2-(4-((E)-ニトロ-ビニル)-ベンジルオキシ)-ピリジン

[0782] [化262]

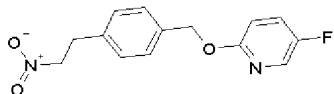


製造例56-1-2に記載の4-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルオキシメチル)ベンズアルデヒド(2.71g、11.7mmol)、ニトロメタン(1.26mL、23.4mmol)、酢酸アンモニウム(1.35g、17.6mmol)そして酢酸(30mL)の混合物を100℃で10時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した。その有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(2.9g)を得た。

この化合物は、精製することなく次の反応に用いた。

[0783] [製造例56-1-4] (5-フルオロ-2-(4-(2-ニトロ-エチル)-ベンジルオキシ)-ピリジン

[0784] [化263]



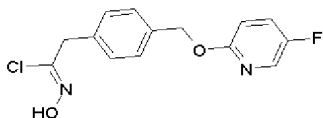
製造例56-1-3に記載の5-フルオロ-2-(4-((E)-ニトロ-ビニル)-ベンジルオキシ)-ピリジン(2.9g、10.6mmol)の酢酸(2.9mL)とジメチルスルホキシド(49mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(642mg、17mmol)を適宜冷却しながら加えた。その混合物を室温で1時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=10:1)で精製し、標記化合物(1.63g、56%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.21-3.25(2H,m), 4.83-4.87(2H,m), 5.15(2H,s), 7.31(2H,d,J=8Hz), 7.40(2H,d,J=8Hz), 7.44-7.48(1H,m), 7.54-7.

57(1H,m), 8.18–8.19(1H,m).

[0785] [製造例56-1-5] (4-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)アセトヒドロキシモイル クロライド

[0786] [化264]

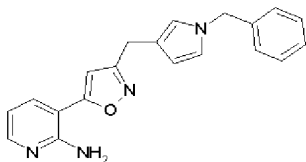


製造例56-1-4に記載の(5-フルオロ-2-(4-(2-ニトロ-エチル)-ベンジルオキシ)-ピリジン(1.63g、5.9mmol)のメタノール溶液(20mL)にリチウムメトキシド(448mg、11.8mmol)を加えた。その混合物を2時間室温で攪拌した。その混合物を減圧下濃縮し、残渣中の水をトルエンで共沸し、その残渣を塩化メチレン(24mL)とテトラヒドロフラン(12mL)で希釈した。−78℃に冷却した後、その懸濁液に四塩化チタン(IV)(2.07mL、18.9mmol)を滴下した。その混合物を室温で2時間攪拌した。その混合物を−78℃まで冷却し、酢酸エチルと氷水に分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル中で粉碎した。その固体を集め、減圧下乾燥することにより、標記化合物(1.75g)を得た。

この化合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

[0787] [実施例57] 3-(3-(1-ベンジル-1H-ピロール-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0788] [化265]



製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(74mg、0.56mmol)と製造例57-1-3に記載の(1-ベンジル-1H-ピロール-3-イル)アセトヒドロキシモイル クロリド(280mg、1.1mmol)を用いて実施例3と同様の手法により標記化合物(27mg、7.3%)を得た。

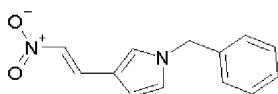
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.78(2H,s), 5.03(2H,s), 5.99(1H,d,J=2.

0Hz), 6.24(2H,brs), 6.68—6.80(4H,m), 7.18(2H,d,J=8.4Hz), 7.23—7.36(3H,m), 7.87(1H,dd,J=2.0,8.0Hz), 8.08(1H,dd,J=2.0,4.8Hz).

出発物質(1-ベンジル-1H-ピロール-3-イル)アセトヒドロキシモイル クロリドは以下の方法で合成した。

[0789] [製造例57-1-1]1-ベンジル-3-((E)-2-ニトロ-ビニル)-1H-ピロール

[0790] [化266]

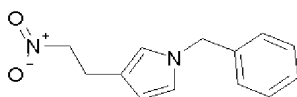


1-ベンジル-1H-ピロール-3-カルバルデヒド(2.9g、15mmol)を用い製造例3-1-3と同様の手法により標記化合物(3.0g、85%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm):5.16(2H,s), 6.60—6.63(1H,m), 6.99(1H,dd,J=2.0,2.0Hz), 7.22—7.40(5H,m), 7.60(1H,dd,J=2.0,2.0Hz), 7.80(1H,d,J=13.2Hz), 8.03(1H,d,J=13.2Hz).

[0791] [製造例57-1-2]1-ベンジル-3-(2-ニトロ-エチル)-1H-ピロール

[0792] [化267]

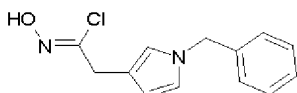


製造例57-1-1に記載の1-ベンジル-3-((E)-2-ニトロ-ビニル)-1H-ピロール(3.0g、13mmol)を用いて製造例3-1-4と同様の手法により標記化合物(2.3g、75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm):3.00(2H,d,J=6.8Hz), 4.67(2H,d,J=6.8Hz), 5.01(2H,s), 5.92(1H,dd,J=2.0,2.0Hz), 6.66(1H,dd,J=2.0,2.0Hz), 6.73(1H,dd,J=2.0,2.0Hz), 7.13—7.17(2H,m), 7.23—7.35(3H,m).

[0793] [製造例57-1-3](1-ベンジル-1H-ピロール-3-イル)アセトヒドロキシモイル クロリド

[0794] [化268]

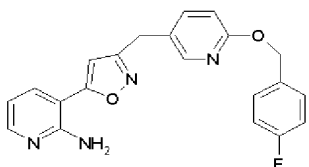


製造例57-1-2.に記載の1-ベンジル-3-(2-ニトロエチル)-1H-ピロール(280mg、1.1mmol)を用いて製造例3-1-5と同様の手法により標記化合物(550mg、51%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.57(2H,s), 5.03(2H,s), 5.97(1H,dd,J=2.0,2.0Hz), 6.77(1H,dd,J=2.0,2.0Hz), 6.79(1H,dd,J=2.0,2.0Hz), 7.15-7.22(2H,m), 7.23-7.40(3H,m), 11.46(1H,s).

[0795] [実施例58] 3-(3-(6-(4-フルオロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0796] [化269]



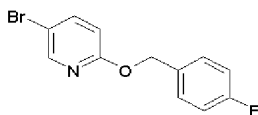
製造例58-1-5に記載の(6-(4-フルオロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(150mg、0.508mmol)と製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(30.0mg、0.254mmol)のテトラヒドロフラン(10.0mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(106 μL 、0.762mmol)を加え、60°Cで4時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:2)で精製し、標記化合物(21.2mg、22.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.00(2H,s), 5.31(2H,s), 6.27(2H,brs), 6.68-6.71(1H,m), 6.83(1H,s), 6.84-6.86(1H,m), 7.17-7.22(2H,m), 7.47-7.51(2H,m), 7.67-7.70(1H,m), 7.86-7.88(1H,m), 8.08-8.10(1H,m), 8.16-8.17(1H,m).

出発物質(6-(4-フルオロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリドは以下の方法で合成した。

[0797] [製造例58-1-1] 5-ブロモ-2-(4-フルオロベンジルオキシ)-ピリジン

[0798] [化270]

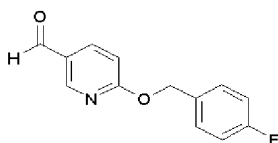


窒素雰囲気下、4-フルオロベンジルアルコール(2.60g、20.6mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(30.0mL)溶液に、0℃で水素化ナトリウム(0.88g、22.2mmol、60% in oil)を加え、室温で10分間攪拌した。その後、0℃で2,5-ジブロモピリジン(3.50g、14.8mmol)を加え、室温で19時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:5)で精製し、標記化合物(3.75g、89.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.29(2H,s), 6.68–6.70(1H,m), 7.02–7.06(2H,m), 7.38–7.42(2H,m), 7.61–7.64(1H,m), 8.19–8.20(1H,m).

[0799] [製造例58-1-2] 6-(4-フルオロベンジルオキシ)-ピリジン-3-カルバルデヒド

[0800] [化271]



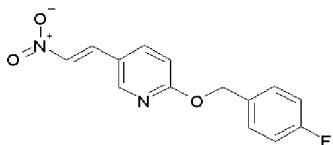
窒素雰囲気下、製造例58-1-1に記載の5-ブロモ-2-(4-フルオロベンジルオキシ)-ピリジン(3.75g、13.3mmol)のジエチルエーテル(150mL)溶液に、ドライアイス-エタノールバス下(-78℃)でn-ブチルリチウム(2.55M n-ヘキサン溶液、6.26mL、16.0mmol)を滴下し、-78℃で30分間攪拌した。その後、N,N-ジメチルホルムアミド(1.54mL、20.0mmol)を滴下し、-78℃で5分間攪拌した。反応溶液を室温に戻し水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:3)で精製し、標記化合物(2.23g、72.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.45(2H,s), 6.87–6.90(1H,m), 7.05–7.09(

2H,m), 7.42–7.46(2H,m), 8.07–8.10(1H,m), 8.64–8.65(1H,m), 9.96(1H,s).

[0801] [製造例58-1-3]2-(4-フルオロベンジルオキシ)-5-((E)-2-ニトロビニル)-ピリジン

[0802] [化272]

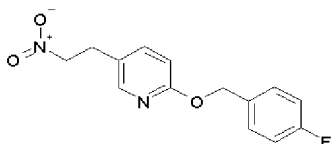


窒素雰囲気下、製造例58-1-2に記載の6-(4-フルオロベンジルオキシ)-ピリジン-3-カルバルデヒド(2.23g、9.64mmol)の酢酸(20.0mL)溶液に、室温でニトロメタン(2.94g、48.2mmol)、酢酸アンモニウム(1.49g、19.3mmol)を加え、105℃で2.5時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下溶媒留去し標記化合物(2.60g)を粗体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.41(2H,s), 7.00–7.02(1H,m), 7.18–7.24(2H,m), 7.50–7.54(2H,m), 8.14–8.18(1H,m), 8.22–8.26(1H,m), 8.26–8.29(1H,m), 8.64–8.65(1H,m).

[0803] [製造例58-1-4]2-(4-フルオロベンジルオキシ)-5-(2-ニトロエチル)-ピリジン

[0804] [化273]



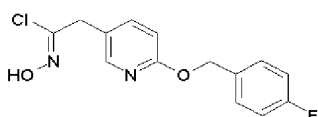
窒素雰囲気下、製造例58-1-3に記載の2-(4-フルオロベンジルオキシ)-5-((E)-2-ニトロビニル)-ピリジン(2.60g、9.48mmol)、酢酸(3.00mL)のジメチルスルホキシド(20.0mL)溶液に、適宜冷却しながら室温で水素化ホウ素ナトリウム(574mg、15.2mmol)を加え、20分間攪拌した。その後、適宜冷却しながら室温で水を滴下した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、その有機層を水と

飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下溶媒留去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:5)で精製し、標記化合物(785mg、30.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.18(2H,t,J=6.8Hz), 4.85(2H,t,J=6.8Hz), 5.31(2H,s), 6.84–6.86(1H,m), 7.18–7.23(2H,m), 7.48–7.52(2H,m), 7.68–7.70(1H,m), 8.07–8.08(1H,m).

[0805] [製造例58-1-5](6-(4-フルオロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリド

[0806] [化274]

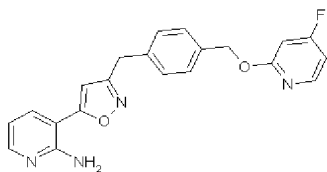


窒素雰囲気下、製造例58-1-4に記載の2-(4-フルオロベンジルオキシ)-5-(2-ニトロエチル)-ピリジン(785mg、2.84mmol)のメタノール(20.0mL)溶液に、室温でリチウムメトキド(216mg、5.68mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下溶媒留去し、残渣に無水ジクロロメタン(20.0mL)と無水テトラヒドロフラン(5.00mL)を加えた。ドライアイス-エタノールバス下(−78℃)で反応混合物にチタニウム(IV)クロリド(998 μL 、9.09mmol)を滴下し、その後室温で45分間攪拌した。氷冷下(0℃)、反応混合物に水、酢酸エチル、テトラヒドロフランを加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下溶媒留去し標記化合物(801mg、95.7%)を粗体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.79(2H,s), 5.31(2H,s), 6.85–6.87(1H,m), 7.18–7.22(2H,m), 7.48–7.52(2H,m), 7.60–7.62(1H,m), 8.07–8.08(1H,m), 11.76(1H,s).

[0807] [実施例59]3-(3-(4-(4-フルオロピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0808] [化275]



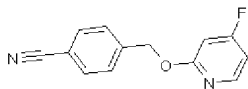
製造例59-1-5に記載の(4-(4-フルオロピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライド(200mg、0.679mmol)と製造例1-2-3に記載の3-エチニルピリジン-2-イルアミン(50mg、0.423mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(237 μ L、1.7mmol)を加え、50°Cで4時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1~2:1~1:1)で精製し、標記化合物(57mg、22%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.09(2H,s), 5.09(2H,s), 5.84(2H,brs), 6.30(1H,s), 6.74-6.77(1H,m), 6.80-6.82(1H,m), 6.90-6.91(1H,m), 7.33-7.42(3H,m), 7.76-7.78(1H,m), 8.09-8.11(1H,m), 8.19-8.21(2H,m).

出発物質(4-(4-フルオロピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライドは以下の方法で合成した。

[0809] [製造例59-1-1] 4-(4-フルオロピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンゾニトリル

[0810] [化276]



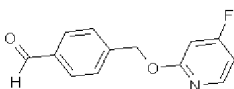
2-クロロ-4-フルオロピリジン(2.88g、21.9mmol)と4-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリル(4.37g、32.9mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(15mL)溶液に水素化ナトリウム(1.29g、32.9mmol、60% in oil)を室温に加えた。その混合物を70°Cで4時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:

1～2:1)で精製し、標記化合物(4.08g、82%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.17(2H,s), 6.81–6.83(1H,m), 6.908–6.913(1H,m), 7.52–7.54(2H,m), 7.70–7.73(2H,m), 8.23–8.24(1H,m).

[0811] [製造例59-1-2] 4-(4-フルオロピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンズアルデヒド

[0812] [化277]

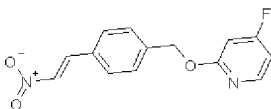


製造例59-1-1に記載の4-(4-フルオロピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンズニトリル(4.08g、17.9mmol)のトルエン溶液(28mL)に、窒素雰囲気下、 -70°C ～ -78°C でジイソブチルアルミニウムハイドライド(26.6mL、1.01Mトルエン溶液、26.9mmol)を加えた。その混合液を室温で3時間攪拌した。その混合液を酢酸エチルと20%ロッシェル塩水溶液に分配した。セライトを通したろ過による不溶物の除去後、そのろ液を分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1～2:1)で精製し、標記化合物(1.5g、36%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.20(2H,s), 6.82–6.84(1H,m), 6.92–6.93(1H,m), 7.57–7.59(2H,m), 7.93–7.95(2H,m), 8.22–8.24(1H,m), 10.0(1H,s).

[0813] [製造例59-1-3] 4-フルオロ-2-(4-((E)-2-ニトロビニル)-ベンジルオキシ)-ピリジン

[0814] [化278]



製造例59-1-2に記載の4-(4-フルオロピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンズアルデヒド(1.5g、6.49mmol)、ニトロメタン(698 μL 、13mmol)、酢酸アンモニウム(750mg、9.74mmol)そして酢酸(15mL)の混合物を 100°C で6時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した。そ

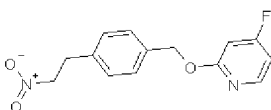
の有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(1.72g)を得た。

この化合物は、精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.16(2H,s), 6.82–6.84(1H,m), 6.917–6.923(1H,m), 7.49–7.51(2H,m), 7.59–7.62(3H,m), 8.00–8.04(1H,m), 8.23–8.24(1H,m).

[0815] [製造例59-1-4] 4-フルオロ-2-(4-(2-ニトロエチル)-ベンジルオキシ)-ピリジン

[0816] [化279]

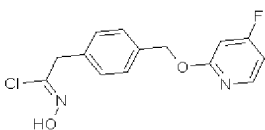


製造例59-1-3に記載の4-フルオロ-2-(4-((E)-2-ニトロビニル)-ベンジルオキシ)-ピリジン(1.72g、6.27mmol)の酢酸(1.7mL)とジメチルスルホキシド(29mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(380mg、10mmol)を適宜冷却しながら室温で加えた。その混合物を室温で5時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1~1:1)で精製し、標記化合物(960mg、55%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.33–3.37(2H,m), 4.61–4.65(2H,m), 5.09(2H,s), 6.81–6.83(1H,m), 6.91–6.92(1H,m), 7.25–7.27(3H,m), 7.36–7.38(1H,m), 8.20–8.22(1H,m).

[0817] [製造例59-1-5] (4-(4-フルオロピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライド

[0818] [化280]

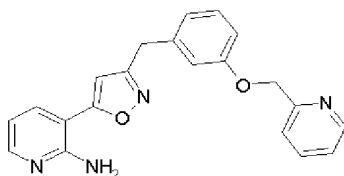


製造例59-1-4に記載の4-フルオロ-2-(4-(2-ニトロ-エチル)-ベンジルオキシ)-ピリジン(960mg、3.47mmol)のメタノール溶液(12mL)にリチウムメトキシド(264mg、6.94mmol)を加えた。その混合物を1時間室温で攪拌した。その混合物を減圧下濃縮し、残渣中の水をトルエンで共沸し、その残渣を塩化メチレン(14mL)とテトラヒドロフラン(7.2mL)で希釈した。−78℃に冷却した後、その懸濁液に四塩化チタン(IV)(1.22mL、11.1mmol)を滴下した。その混合物を室温で2時間攪拌した。その混合物を−78℃まで冷却し、酢酸エチルと氷水に分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル中で粉碎した。その固体を集め、減圧下乾燥することにより、標記化合物(969mg)を得た。

この化合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

[0819] [実施例60] 3-(3-(3-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0820] [化281]



製造例60-1-4に記載の3-(ピリジン-2-イルメトキシ)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライド(200mg、0.723mmol)と製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(55mg、0.461mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(252μL、1.81mmol)を加え、50℃で2時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1~2:1~1:1)で精製し、標記化合物(52mg、20%)を得た。

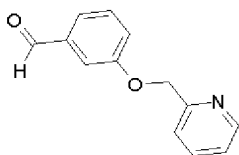
¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.03(2H,s), 5.20(2H,s), 5.80(2H,brs), 6.26(1H,s), 6.73-6.76(1H,m), 6.89-6.91(4H,m), 7.19-7.24(1H,m), 7.50-7.51(1H

,m), 7.68–7.77(2H,m), 8.09–8.11(1H,m), 8.57–8.59(1H,m).

出発物質3-(ピリジン-2-イルメトキシ)-フェニル-アセトヒドロキシモイルクロライドは以下の方法で合成した。

[0821] [製造例60-1-1] 3-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンズアルデヒド

[0822] [化282]

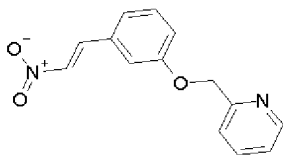


3-ヒドロキシベンズアルデヒド(3g、24.6mmol)と炭酸カリウム(10.2g、73.8mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(60mL)に懸濁した。その懸濁液に2-ピコリルクロライド塩酸塩(4.44g、27.1mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1~2:1~1:1)で精製し、標記化合物(2.98g、57%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.27(2H,s), 7.24–7.29(2H,m), 7.44–7.52(4H,m), 7.71–7.76(1H,m), 8.62–8.63(1H,m), 9.98(1H,s).

[0823] [製造例60-1-2] 2-(3-((E)-2-ニトロビニル)-フェノキシメチル)-ピリジン

[0824] [化283]



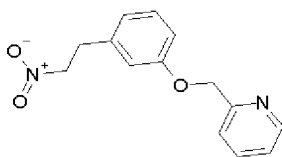
製造例60-1-1に記載の3-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンズアルデヒド(2.98g、14mmol)、ニトロメタン(1.51mL、28mmol)、酢酸アンモニウム(1.62g、21mmol)そして酢酸(30mL)の混合物を100℃で6時間攪拌した。その混合物を

室温まで冷却し、減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した。その有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝4：1～2：1～1：1）で精製し、標記化合物（2.56g、71％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.27(2H,s), 7.12–7.17(3H,m), 7.28–7.30(1H,m), 7.35–7.39(1H,m), 7.52–7.58(2H,m), 7.74–7.78(1H,m), 7.94–7.97(1H,m), 8.62–8.64(1H,m).

[0825] [製造例60-1-3] 2-(3-(2-ニトロエチル)-フェノキシメチル)-ピリジン

[0826] [化284]

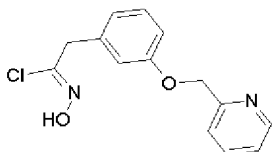


製造例60-1-2に記載の2-(3-((E)-2-ニトロビニル)-フェノキシメチル)-ピリジン（2.56g、10mmol）の酢酸（2.5mL）とジメチルスルホキシド（43mL）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（605mg、16mmol）を適宜冷却しながら室温で加えた。その混合物を室温で1.5時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝10：1～4：1～1：1）で精製し、標記化合物（1.66g、64％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.20–3.23(2H,m), 4.83–4.87(2H,m), 5.44(2H,s), 6.86–6.89(1H,m), 6.91–6.93(1H,m), 7.00(1H,m), 7.26–7.30(1H,m), 7.64–7.67(1H,m), 7.86–7.88(1H,m), 8.21–8.24(1H,m), 8.75–8.76(1H,m).

[0827] [製造例60-1-4] 3-(ピリジン-2-イルメトキシ)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライド

[0828] [化285]

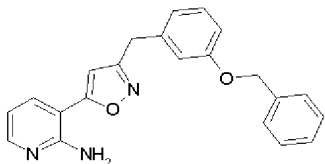


製造例60-1-3に記載の2-(3-(2-ニトロエチル)-フェノキシメチル)-ピリジン(1.66g、6.43mmol)のメタノール溶液(20mL)にリチウムメトキシド(488mg、12.9mmol)を加えた。その混合物を1時間室温で攪拌した。その混合物を減圧下濃縮し、残渣中の水をトルエンで共沸し、その残渣を塩化メチレン(24mL)とテトラヒドロフラン(12mL)で希釈した。−78℃に冷却した後、その懸濁液に四塩化チタン(IV)(2.26mL、20.6mmol)を滴下した。その混合物を室温で2時間攪拌した。その混合物を−78℃まで冷却し、酢酸エチルと氷水に分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(1.25g)を得た。

この化合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

[0829] [実施例61] 3-(3-(3-ベンジルオキシベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-
ピリジン-2-イルアミン

[0830] [化286]



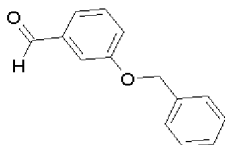
製造例61-1-4に記載の(3-ベンジルオキシフェニル)-アセトヒドロキシモイルクロライド(200mg、0.724mmol)と製造例1-2-3に記載の3-エチニルピリジン-2-イルアミン(55mg、0.462mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(252μL、1.81mmol)を加え、50℃で4時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1~2:1)で精製し、標記化合物(58mg、22%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.03(2H,s), 5.05(2H,s), 5.68(2H,brs), 6.24(1H,s), 6.72–6.75(1H,m), 6.88–6.90(3H,m), 7.30–7.43(6H,m), 7.72–7.74(1H,m), 8.10–8.12(1H,m).

出発物質(3-ベンジルオキシフェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライド
は以下の方法で合成した。

[0831] [製造例61-1-1] 3-ベンジルオキシベンズアルデヒド

[0832] [化287]

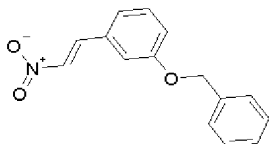


3-ヒドロキシベンズアルデヒド(3g、24.6mmol)と炭酸カリウム(10.2g、73.8mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(60mL)に懸濁した。その懸濁液にベンジルブ
ロマイド(3.21mL、27.1mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。その混合物を酢
酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム
で乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
フィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1~1:1)で精製し、標記化合物(5.16g、99%)
を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.13(2H,s), 7.24-7.25(1H,m), 7.35-7.49(8H,m), 9.98(1H,s).

[0833] [製造例61-1-2] 1-ベンジルオキシ-3-((E)-2-ニトロビニル)-ベンゼン

[0834] [化288]



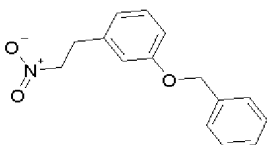
製造例61-1-1に記載の3-ベンジルオキシベンズアルデヒド(5.16g、24.3mmol)、ニトロメタン(2.16mL、48.6mmol)、酢酸アンモニウム(2.81g、36.5mmol)そして酢酸(50mL)の混合物を100℃で6時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した。その有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1~2:1~1:1)で精製し、標記

化合物(5. 50g、89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.11(2H,s), 7.10–7.16(3H,m), 7.35–7.45(6H,m), 7.53–7.57(1H,m), 7.95–7.98(1H,m).

[0835] [製造例61–1–3] 1–ベンジルオキシ–3–(2–ニトロ–エチル)–ベンゼン

[0836] [化289]

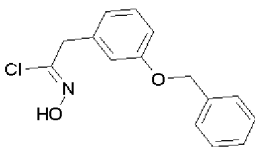


製造例61–1–2に記載の1–ベンジルオキシ–3–((E)–2–ニトロ–ビニル)–ベンゼン(5. 5g、21. 5mmol)の酢酸(5. 5mL)とジメチルスルホキシド(94mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(1. 3g、34. 4mmol)を適宜冷却しながら室温で加えた。その混合物を室温で1. 5時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=10:1~4:1)で精製し、標記化合物(3. 14g、57%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.17–3.21(2H,m), 4.83–4.86(2H,m), 5.07(2H,s), 6.84–6.86(1H,m), 6.88–6.90(1H,m), 6.96–6.97(1H,m), 7.20–7.24(1H,m), 7.31–7.35(1H,m), 7.37–7.41(2H,m), 7.44–7.46(2H,m).

[0837] [製造例61–1–4] (3–ベンジルオキシ–フェニル)–アセトヒドロキシモイル クロライド

[0838] [化290]



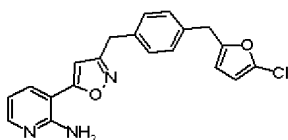
製造例61–1–3に記載の1–ベンジルオキシ–3–(2–ニトロ–エチル)–ベンゼン(3. 14g、12. 2mmol)のメタノール溶液(40mL)にリチウムメトキシド(927mg、24. 4mmol)を加えた。その混合物を1時間室温で攪拌した。その混合物を減圧下濃縮し、残渣中の水をトルエンで共沸し、その残渣を塩化メチレン(48mL)とテトラ

ヒドロフラン(24mL)で希釈した。−78℃に冷却した後、その懸濁液に四塩化チタン(IV)(2.95mL、26.8mmol)を滴下した。その混合物を室温で2時間攪拌した。その混合物を−78℃まで冷却し、酢酸エチルと氷水に分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(3.48g)を得た。

この化合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

[0839] [実施例62] 3-(3-(4-(5-クロロフラン-2-イルメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0840] [化291]



製造例62-1-6に記載の(4-(5-クロロフラン-2-イルメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(25mg、0.088mmol)とテトラヒドロフラン(1mL)の混合物に、室温で製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(8.0mg、0.068mmol)とトリエチルアミン(19 μ L、0.14mmol)を加え、55℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温とし、同温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下溶媒留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いたにて精製し、標記化合物の粗体を得、次いで、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:1)で精製し、標記化合物(3.8mg、15%)を得た。

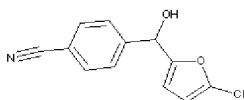
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.90(2H,s), 4.04(2H,s), 5.54(2H,brs), 5.99(1H,td,J=0.9,3.3Hz), 6.04(1H,d,J=3.1Hz), 6.27(1H,s), 6.72(1H,dd,J=4.9,7.7Hz), 7.19-7.25(4H,m), 7.73(1H,dd,J=1.8,7.7Hz), 8.12(1H,dd,J=1.8,4.9Hz).

出発物質(4-(5-クロロフラン-2-イルメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリドは以下の方法で合成した。

[0841] [製造例62-1-1] 4-((5-クロロフラン-2-イル)-ヒドロキシ-メチル)-ベ

ンゾニトリル

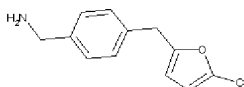
[0842] [化292]



4-ヨードベンゾニトリル (3.0g, 13mmol) とテトラヒドロフラン (40mL) の混合物に、 -78°C でイソプロピルマグネシウム クロリド (1~2M ジエチルエーテル溶液、11 mL, 11~22mmol) を滴下し、 0°C で1時間攪拌した。反応混合物を -78°C に冷却し、同温で5-クロロ-2-フルアルデヒド (2.2g, 17mmol) を加え、徐々に 0°C に昇温した。 0°C で30分間攪拌後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液、水、および酢酸エチルを加え、抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、NHシリカゲルを用いてろ過した。ろ液を減圧下溶媒留去し、標記化合物 (3.2g) を粗体として得た。この化合物はさらに精製することなく次の反応に用いた。

[0843] [製造例62-1-2] 4-(5-クロロフラン-2-イルメチル)-ベンジルアミン

[0844] [化293]



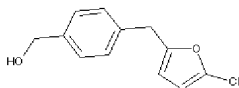
水素化リチウムアルミニウム (3.3g, 69mmol) とテトラヒドロフラン (100mL) の混合物に、 0°C でアルミニウム クロリド (13g, 96mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に、 0°C で製造例62-1-1に記載の4-((5-クロロフラン-2-イル)-ヒドロキシ-メチル)-ベンゾニトリル (3.2g) とテトラヒドロフラン (10mL) の混合物を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物に 0°C で28%アンモニア水溶液を滴下し、過剰の試薬をクエンチした。反応混合物を室温とし、セライトを用いてろ過した。ろ液を減圧下溶媒留去し、残渣にジエチルエーテルを加え、ろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、標記化合物 (2.6g) を粗体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.85(2H,s), 3.90(2H,s), 5.97(1H,td,J=0.9,3.1Hz), 6.04(1H,d,J=3.1Hz), 7.20(2H,d,J=8.2Hz), 7.26(2H,d,J=7.9Hz).

[0845] [製造例62-1-3] (4-(5-クロロフラン-2-イルメチル)-フェニル)-メタノー

ル

[0846] [化294]

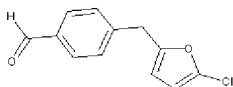


製造例62-1-2に記載の4-(5-クロロフラン-2-イルメチル)ーベンジルアミン(2.6g)、酢酸(25mL)、および水(25mL)の混合物に、0℃でソジウム ナイトライト(9.8g、140mmol)を加え、室温で40分間攪拌した。反応混合物に、水と酢酸エチルを加え、抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム、および飽和食塩水で順次洗浄し、減圧下溶媒留去した。残渣に0℃でメタノール(25mL)を加え、次いで、同温で炭酸カリウム(3.3g、24mmol)を加えた。同温で1時間攪拌した。反応混合物に、水と酢酸エチルを加え、抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム、および飽和食塩水で順次洗浄し、減圧下濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:2)で精製し、標記化合物(1.2mg、44%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.91(2H,s), 4.68(2H,s), 5.97(1H,d,J=3.1Hz), 6.04(1H,d,J=3.1Hz), 7.23(2H,d,J=8.1Hz), 7.32(2H,d,J=8.1Hz).

[0847] [製造例62-1-4]4-(5-クロロフラン-2-イルメチル)ーベンズアルデヒド

[0848] [化295]

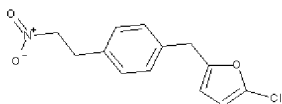


製造例62-1-3に記載の(4-(5-クロロフラン-2-イルメチル)ーフェニル)ーメタノール(650mg、2.9mmol)とジクロロメタン(20mL)の混合物に、室温で二酸化マンガン(6.5g、75mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物をセライトを用いてろ過した。ろ液を減圧下留去し、標記化合物(530mg、83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.00(2H,s), 6.04-6.05(1H,m), 6.07-6.08(1H,m), 7.40(2H,d,J=7.9Hz), 7.84(2H,d,J=7.9Hz), 10.00(1H,s).

[0849] [製造例62-1-5]2-クロロ-5-(4-(2-ニトロエチル)ーベンジル)フラン

[0850] [化296]

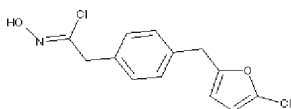


製造例62-1-4に記載の4-(5-クロロフラン-2-イルメチル)-ベンズアルデヒド(270mg、1.2mmol)と酢酸(3mL)の混合物に、室温でニトロメタン(500 μ L、9.3mmol)と酢酸アンモニウム(290mg、3.7mmol)を加え、100℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温とし、水と酢酸エチルを加え、抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣と、酢酸(0.6mL)、およびジメチルスルホキシド(10mL)の混合物に、適宜冷却しながら室温で水素化ホウ素ナトリウム(76mg、2.0mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した。減圧下濃縮し、残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:5)で精製し、標記化合物(210mg、62%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.30(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.89(2H, s), 4.60(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 5.97(1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 6.04(1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.15(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.19(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$).

[0851] [製造例62-1-6] (4-(5-クロロフラン-2-イルメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリド

[0852] [化297]



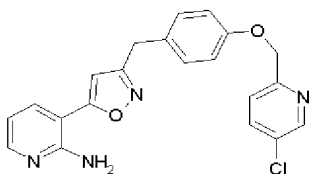
製造例62-1-5に記載の2-クロロ-5-(4-(2-ニトロエチル)-ベンジル)フラン(100mg、0.38mmol)とメタノール(2mL)の混合物に、室温でリチウムメトキシド(29mg、0.75mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物を減圧下溶媒留去した。得られた残渣と、塩化メチレン(2mL)、およびテトラヒドロフラン(1mL)の混合物に-78℃でチタニウム(IV)クロリド(91 μ L、0.83mmol)を加え、0℃で1時間攪拌した。反応混合物を-78℃に冷却後、水(1mL)を加え、徐々に室温まで昇温させた。反応混合物に酢酸エチルと水を加え、抽出した。有機層を約pH5になるまで水で洗った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて

乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(110mg、84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.78(2H,s), 3.91(2H,s), 5.97–5.99(1H,m), 6.04(1H,d,J=3.3Hz), 7.21(4H,d,J=1.7Hz).

[0853] [実施例63] 3-(3-(4-(5-クロロピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0854] [化298]



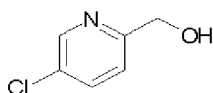
製造例5-1-1に記載の4-(5-(2-アミノピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(30mg、0.11mmol)にテトラヒドロフラン(3mL)と5N 水酸化ナトリウム水溶液(22.4 μL 、0.11mmol)を加え、1分間超音波を照射した。次いで、反応溶液を減圧下濃縮し白色固体を得た。この固体とN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)の懸濁液に、製造例63-1-2に記載の5-クロロ-2-クロロメチルピリジン(20mg、0.12mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液を加え、60°Cで1時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(41.1mg、93%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.97(2H,s), 5.17(2H,s), 6.26(2H,brs), 6.68–6.72(1H,m), 6.80(1H,s), 6.99(2H,d,J=8.4Hz), 7.26(2H,d,J=8.8Hz), 7.55(1H,d,J=8.4Hz), 7.87(1H,dd,J=1.6,8.0Hz), 7.97(1H,dd,J=2.4,8.4Hz), 8.09(1H,d,J=1.6,4.8Hz), 8.64(1H,d,J=2.4Hz).

出発物質5-クロロ-2-クロロメチルピリジンは以下の方法で合成した。

[0855] [製造例63-1-1] (5-クロロピリジン-2-イル)-メタノール

[0856] [化299]

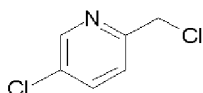


2-ブロモ-5-クロロピリジン(2.0g、10.4mmol)とトルエン(50ml)の混合物に、 -78°C にて1.6M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(7.8mL、12.5mmol)を滴下し、1時間攪拌した。次いで、同温でその混合物にN,N-ジメチルホルムアミド(4.0mL、52.0mmol)を滴下し、室温でさらに15分攪拌した。この反応溶液に水とテトラヒドロフランを加え激しく攪拌した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液に、 0°C にて水素化ホウ素ナトリウム(1.18g、31.2mmol)を加え、室温にて1時間攪拌した。この反応溶液を水とテトラヒドロフランに分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:ジエチルエーテル=1:2)で精製し、標記化合物(706mg、47%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.75(2H,s), 7.25(1H,dd,J=0.8,8.4Hz), 7.68(1H,dd,J=2.4,8.4Hz), 8.53(1H,d,J=2.4Hz).

[0857] [製造例63-1-2] 5-クロロ-2-クロロメチルピリジン

[0858] [化300]



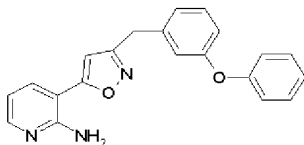
製造例63-1-1に記載の(5-クロロピリジン-2-イル)-メタノール(706mg、4.92mmol)とジクロロメタン(70mL)の混合物に塩化チオニル($539\mu\text{L}$ 、7.38mmol)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(620.0mg、78%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.66(2H,s), 7.45(1H,d,J=8.0Hz), 7.71(1H,d,J=2.8,8.0Hz), 8.54(1H,d,J=2.8Hz).

[0859] [実施例64] 3-(3-(3-フェノキシベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピ

リジン—2—イルアミン

[0860] [化301]



製造例64-1-3に記載の(3-フェノキシフェニル)ーアセトヒドロキシモイル クロリド(150mg、0. 573mmol)と製造例1-2-3に記載の3-エチニルーピリジン—2—イルアミン(30. 0mg、0. 254mmol)のテトラヒドロフラン(10. 0mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(106 μ L、0. 762mmol)を加え、60℃で2時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:2)で精製し、さらに、混合物を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル—水系移動相(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(6. 6mg、43%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

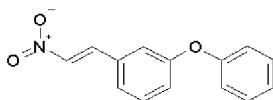
MS m/e (ESI) 344.07(MH⁺)

¹H-NMR Spectrum (CD₃OD) δ (ppm): 4.08(2H,s), 6.81(1H,s), 6.85—6.87(1H,m), 6.96—6.98(3H,m), 7.03—7.12(3H,m), 7.29—7.36(3H,m), 8.03—8.04(1H,m), 8.32—8.34(1H,m).

出発物質(3-フェノキシフェニル)ーアセトヒドロキシモイル クロリドは以下の方法で合成した。

[0861] [製造例64-1-1]1-((E)-2-ニトロビニル)-3-フェノキシベンゼン

[0862] [化302]



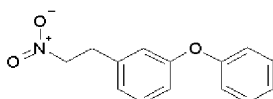
窒素雰囲気下、3-フェノキシベンズアルデヒド(3. 00g、15. 1mmol)の酢酸(20. 0mL)溶液に、室温でニトロメタン(4. 61g、75. 5mmol)、酢酸アンモニウム(2. 3

3g、30. 2mmol)を加え、100℃で3時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し標記化合物(3. 60g)を粗生成物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.03–7.06(2H,m), 7.12–7.19(2H,m), 7.39–7.44(2H,m), 7.47–7.51(1H,m), 7.61–7.66(2H,m), 8.13(1H,d,J=13.6Hz), 8.25(1H,d,J=13.6Hz).

[0863] [製造例64-1-2] 1-(2-ニトロ-エチル)-3-フェノキシ-ベンゼン

[0864] [化303]

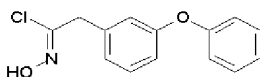


窒素雰囲気下、製造例64-1-1に記載の1-((E)-2-ニトロ-ビニル)-3-フェノキシ-ベンゼン(3. 60g、14. 9mmol)、酢酸(3. 00mL)のジメチルスルホキシド(30. 0mL)溶液に、適宜冷却しながら室温で水素化ホウ素ナトリウム(902mg、23. 8mmol)を加え、3分間攪拌した。その後、適宜冷却しながら室温で水を滴下した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:5)で精製し、標記化合物(2. 47g、68. 1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.22(2H,t,J=6.8Hz), 4.84(2H,t,J=6.8Hz), 6.85–6.88(1H,m), 6.98–7.00(3H,m), 7.04–7.06(1H,m), 7.12–7.16(1H,m), 7.30–7.34(1H,m), 7.37–7.41(2H,m).

[0865] [製造例64-1-3] (3-フェノキシ-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリド

[0866] [化304]



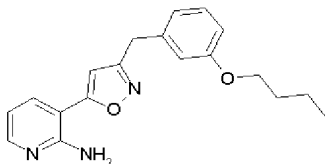
窒素雰囲気下、製造例64-1-2に記載の1-(2-ニトロ-エチル)-3-フェノキシ-ベンゼン(800mg、3. 29mmol)のメタノール(10. 0mL)溶液に、室温でリチ

ウムトキシド(250mg、6.58mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下溶媒留去し、残渣に無水ジクロロメタン(20.0mL)と無水テトラヒドロフラン(10.0mL)を加えた。ドライアイス-エタノールバス下(−78℃)で反応混合物にチタニウム(IV)クロリド(1.08mL、9.87mmol)を滴下し、その後室温で45分間攪拌した。氷冷下(0℃)、反応混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し標記化合物(860mg、100%)を粗生成物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.81(2H,s), 6.90–6.91(2H,m), 7.00–7.04(3H,m), 7.13–7.17(1H,m), 7.34–7.42(3H,m), 11.75(1H,s).

[0867] [実施例65] 3-(3-(3-ブトキシベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0868] [化305]



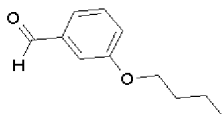
製造例65-1-4に記載の(3-ブトキシフェニル)-アセトヒドロキシモイルクロライド(150mg、0.621mmol)と製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(47mg、0.396mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(216 μL 、1.55mmol)を加え、50℃で2時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1~2:1)で精製し、標記化合物(33mg、8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.95–0.99(3H,m), 1.46–1.51(2H,m), 1.72–1.79(2H,m), 3.93–3.96(2H,m), 4.02(2H,s), 5.51(2H,brs), 6.27(1H,s), 6.70–6.73(1H,m), 6.79–6.86(4H,m), 7.71–7.73(1H,m), 8.12–8.13(1H,m).

出発物質(3-ブトキシフェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライドは以下の方法で合成した。

[0869] [製造例65-1-1] 3-ブトキシベンズアルデヒド

[0870] [化306]

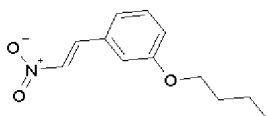


3-ヒドロキシベンズアルデヒド(3g、24.6mmol)と炭酸カリウム(10.2g、73.8mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(60mL)に懸濁した。その懸濁液に1-ブロモブタン(3.17mL、29.5mmol)を加え、室温で19時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(4.23g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.97–1.01(3H,m), 1.48–1.56(2H,m), 1.76–1.81(2H,m), 4.01–4.04(2H,m), 7.16–7.19(1H,m), 7.384–7.390(1H,m), 7.43–7.45(2H,m), 9.97(1H,s).

[0871] [製造例65-1-2] 1-ブトキシ-3-((E)-2-ニトロビニル)-ベンゼン

[0872] [化307]

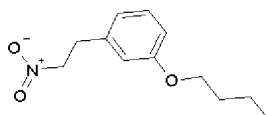


製造例65-1-1に記載の3-ブトキシベンズアルデヒド(4.23g、23.7mmol)、ニトロメタン(2.55mL、47.4mmol)、酢酸アンモニウム(2.74g、35.6mmol)そして酢酸(40mL)の混合物を100℃で5時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した。その有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1~1:1)で精製し、標記化合物(3.92g、75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.93–0.96(3H,m), 1.42–1.47(2H,m), 1.68–1.75(2H,m), 3.97–4.05(2H,m), 7.07–7.10(1H,m), 7.35–7.41(2H,m), 7.458–7.462(1H,m), 8.09(1H,d,J=13.6Hz), 8.27(1H,d,J=13.6Hz).

[0873] [製造例65-1-3] 1-ブトキシ-3-(2-ニトロエチル)-ベンゼン

[0874] [化308]

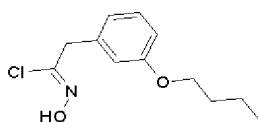


製造例65-1-2に記載の1-ブトキシ-3-((E)-2-ニトロビニル)-ベンゼン(3.92g、17.7mmol)の酢酸(3.9mL)とジメチルスルホキシド(67mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(1.07g、28.3mmol)を適宜冷却しながら室温で加えた。その混合物を室温で4時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=10:1)で精製し、標記化合物(2.29g、58%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.91–0.95(3H,m), 1.38–1.47(2H,m), 1.65–1.70(2H,m), 3.16–3.20(2H,m), 3.92–3.95(2H,m), 4.82–4.86(2H,m), 6.78–6.82(2H,m), 6.85–6.86(1H,m), 7.18–7.22(1H,m).

[0875] [製造例65-1-4] (3-ブトキシフェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライド

[0876] [化309]

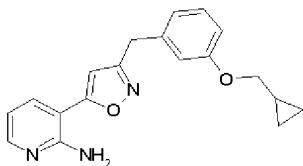


製造例65-1-3に記載の1-ブトキシ-3-(2-ニトロエチル)-ベンゼン(2.29g、10.3mmol)のメタノール溶液(28mL)にリチウムメトキシド(782mg、20.6mmol)を加えた。その混合物を1時間室温で攪拌した。その混合物を減圧下濃縮し、残渣中の水をトルエンで共沸し、その残渣を塩化メチレン(33mL)とテトラヒドロフラン(16.5mL)で希釈した。−78℃に冷却した後、その懸濁液に四塩化チタン(IV)(2.49mL、22.7mmol)を滴下した。その混合物を室温で2時間攪拌した。その混合物を−78℃まで冷却し、酢酸エチルと氷水に分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(2.85g)を得た。

この化合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

[0877] [実施例66] 3-(3-(3-シクロプロピルメトキシベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0878] [化310]



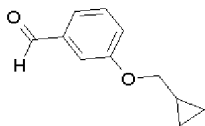
製造例66-1-4に記載の(3-シクロプロピルメトキシフェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライド(150mg、0.624mmol)と製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(47mg、0.398mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(220 μ L、1.56mmol)を加え、50℃で2時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1~2:1)で精製し、標記化合物(26mg、13%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.32–0.36(2H,m), 0.62–0.66(2H,m), 1.24–1.28(1H,m), 3.78–3.80(2H,m), 4.02(2H,s), 5.55(2H,brs), 6.27(1H,s), 6.70–6.74(1H,m), 6.79–6.87(3H,m), 7.22–7.24(1H,m), 7.71–7.74(1H,m), 8.11–8.13(1H,m).

出発物質(3-シクロプロピルメトキシフェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライドは以下の方法で合成した。

[0879] [製造例66-1-1] 3-シクロプロピルメトキシベンズアルデヒド

[0880] [化311]



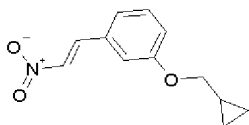
3-ヒドロキシベンズアルデヒド(3g、24.6mmol)と炭酸カリウム(10.2g、73.8m

mol)をN, N-ジメチルホルムアミド(60mL)に懸濁した。その懸濁液にシクロプロピルメチル クロライド(2.86mL、29.5mmol)を加え、室温で19時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(4.32g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.36–0.39(2H,m), 0.65–0.69(2H,m), 1.24–1.29(1H,m), 3.86–3.88(2H,m), 7.18–7.21(1H,m), 7.37–7.38(1H,m), 7.44–7.45(2H,m), 9.97(1H,s).

[0881] [製造例66-1-2] 1-シクロプロピルメトキシ-3-((E)-2-ニトロビニル)-ベンゼン

[0882] [化312]

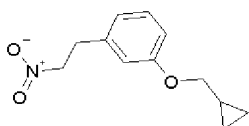


製造例66-1-1に記載の3-シクロプロピルメトキシベンズアルデヒド(4.32g、24.5mmol)、ニトロメタン(2.64mL、49mmol)、酢酸アンモニウム(2.83g、36.8mmol)そして酢酸(40mL)の混合物を100℃で5時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した。その有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1~1:1)で精製し、標記化合物(3.73g、69%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.31–0.36(2H,m), 0.56–0.61(2H,m), 1.22–1.26(1H,m), 3.86–3.91(2H,m), 7.08–7.11(1H,m), 7.35–7.41(2H,m), 7.45–7.46(1H,m), 8.08(1H,d,J=14Hz), 8.27(1H,d,J=14Hz).

[0883] [製造例66-1-3] 1-シクロプロピルメトキシ-3-(2-ニトロエチル)-ベンゼン

[0884] [化313]

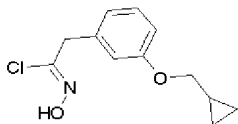


製造例66-1-2に記載の1-シクロプロピルメトキシ-3-((E)-2-ニトロビニル)-ベンゼン(3.73g、17mmol)の酢酸(3.7mL)とジメチルスルホキシド(63mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(1.03g、27.2mmol)を適宜冷却しながら室温で加えた。その混合物を室温で4時間撹拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=10:1)で精製し、標記化合物(2.21g、59%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.30-0.32(2H,m), 0.54-0.57(2H,m), 1.17-1.24(1H,m), 3.17-3.19(2H,m), 3.78-3.80(2H,m), 4.82-4.85(2H,m), 6.77-6.82(2H,m), 6.85-6.86(1H,m), 7.17-7.21(1H,m).

[0885] [製造例66-1-4] (3-シクロプロピルメトキシフェニル)-アセトヒドロキシモイルクロライド

[0886] [化314]

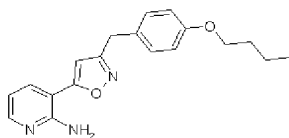


製造例66-1-3に記載の1-シクロプロピルメトキシ-3-(2-ニトロエチル)-ベンゼン(2.21g、10mmol)のメタノール溶液(27mL)にリチウムメトキシド(759mg、20mmol)を加えた。その混合物を1時間室温で撹拌した。その混合物を減圧下濃縮し、残渣中の水をトルエンで共沸し、その残渣を塩化メチレン(32mL)とテトラヒドロフラン(16mL)で希釈した。−78℃に冷却した後、その懸濁液に四塩化チタン(IV)(2.42mL、22mmol)を滴下した。その混合物を室温で2時間撹拌した。その混合物を−78℃まで冷却し、酢酸エチルと氷水に分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(2.5g)を得た。

この化合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

[0887] [実施例67] 3-(3-(4-ブトキシベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0888] [化315]



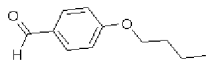
製造例67-1-4に記載の(4-ブトキシフェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライド(150mg、0.619mmol)と製造例1-2-3に記載の3-エチルピリジン-2-イルアミン(47mg、0.395mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(216 μ L、1.55mmol)を加え、50°Cで2時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1~2:1)で精製し、標記化合物(27mg、14%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.95–0.99(3H,m), 1.44–1.53(2H,m), 1.72–1.79(2H,m), 3.93–3.96(2H,m), 4.00(2H,s), 5.65(2H,brs), 6.25(1H,s), 6.71–6.74(1H,m), 6.86–6.88(2H,m), 7.17–7.20(2H,m), 7.72–7.75(1H,m), 8.10–8.12(1H,m).

出発物質(4-ブトキシフェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライドは以下の方法で合成した。

[0889] [製造例67-1-1]4-ブトキシベンズアルデヒド

[0890] [化316]



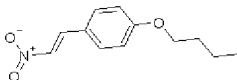
4-ヒドロキシベンズアルデヒド(3g、24.6mmol)と炭酸カリウム(10.2g、73.8mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(60mL)に懸濁した。その懸濁液に1-ブロモブタン(3.17mL、29.5mmol)を加え、室温で17時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(4.72g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.97–1.01(3H,m), 1.48–1.54(2H,m), 1.79–1.82(2H,m), 4.03–4.07(2H,m), 6.98–7.00(2H,m), 7.82–7.84(2H,m), 9.88(1

H,s).

[0891] [製造例67-1-2] 1-ブトキシ-4-((E)-2-ニトロビニル)-ベンゼン

[0892] [化317]

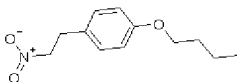


製造例67-1-1に記載の4-ブトキシベンズアルデヒド(4.72g、26.5mmol)、ニトロメタン(2.85mL、53mmol)、酢酸アンモニウム(3.06g、39.8mmol)そして酢酸(40mL)の混合物を100℃で13時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した。その有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1~1:1)で精製し、標記化合物(4.44g、76%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.92–0.95(3H,m), 1.41–1.46(2H,m), 1.67–1.74(2H,m), 4.04–4.09(2H,m), 7.13(2H,d,J=8.8Hz), 7.82(2H,d,J=8.8Hz), 8.09(1H,d,J=13.6Hz), 8.13(1H,d,J=13.6Hz).

[0893] [製造例67-1-3] 1-ブトキシ-4-(2-ニトロエチル)-ベンゼン

[0894] [化318]

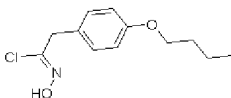


製造例67-1-2に記載の1-ブトキシ-4-((E)-2-ニトロビニル)-ベンゼン(4.44g、20.1mmol)の酢酸(4.4mL)とジメチルスルホキシド(75mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(1.22g、32.2mmol)を適宜冷却しながら室温で加えた。その混合物を室温で4時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=10:1)で精製し、標記化合物(3.42g、76%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.90–0.95(3H,m), 1.37–1.47(2H,m), 1.63–1.70(2H,m), 3.12–3.16(2H,m), 3.91–3.94(2H,m), 4.76–4.80(2H,m), 6.83–6.87(2H,m), 7.14–7.18(2H,m).

[0895] [製造例67-1-4] (4-ブトキシフェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライド

[0896] [化319]

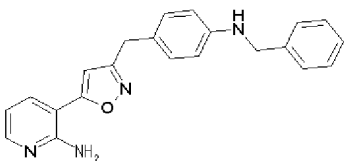


製造例67-1-3に記載の1-ブトキシ-4-(2-ニトロエチル)-ベンゼン(3.42g、15.3mmol)のメタノール溶液(42mL)にリチウムメトキシド(1.16g、30.6mmol)を加えた。その混合物を1時間室温で撹拌した。その混合物を減圧下濃縮し、残渣中の水をトルエンで共沸し、その残渣を塩化メチレン(50mL)とテトラヒドロフラン(25mL)で希釈した。−78℃に冷却した後、その懸濁液に四塩化チタン(IV)(3.7mL、33.7mmol)を滴下した。その混合物を室温で2時間撹拌した。その混合物を−78℃まで冷却し、酢酸エチルと氷水に分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(3.5g)を得た。

この化合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

[0897] [実施例68] 3-(3-(4-ベンジルアミノベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0898] [化320]



製造例68-1-4に記載の(4-ベンジルアミノフェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライド(150mg、0.546mmol)と製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(41mg、0.348mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(190 μ L、1.37mmol)を加え、50℃で7時間撹拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1~2:1)で精製し、標記化合物(14mg、7%)を得た。

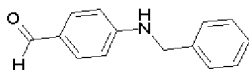
^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.94(2H,s), 4.32(2H,s), 5.69(2H,brs), 6.26(1H,s), 6.59–6.62(2H,m), 6.71–6.74(1H,m), 7.06–7.09(2H,m), 7.24–7.38(4H,m), 7.73–7.75(1H,m), 8.09–8.10(1H,m).

なお、 $\text{NH-CH}_2\text{Ph}$ のアミノ基上のプロトンは、NMRチャート上で観測されなかった。

出発物質(4-ベンジルアミノ-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライドは以下の方法で合成した。

[0899] [製造例68-1-1] 4-ベンジルアミノ-ベンズアルデヒド

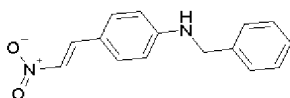
[0900] [化321]



4-ベンジルアミノ-ベンズニトリル(5g、24mmol)のトルエン溶液(35mL)に、窒素雰囲気下、 -70°C ～ -78°C でジイソブチルアルミニウム ハイドライド(35.6mL、1.01M トルエン溶液、36mmol)を加えた。その混合液を室温で5時間攪拌した。その混合液を酢酸エチルと20%ロッシェル塩水溶液に分配した。セライトろ過による不溶物の除去後、そのろ液を分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(5g、99%)を得た。この化合物は、精製することなく、次の反応に用いた。

[0901] [製造例68-1-2] ベンジル-(4-((E)-2-ニトロ-ビニル)-フェニル)-アミン

[0902] [化322]

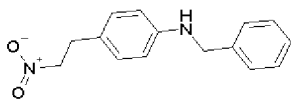


製造例68-1-1に記載の4-ベンジルアミノ-ベンズアルデヒド(5g、23.7mmol)、ニトロメタン(2.55mL、47.4mmol)、酢酸アンモニウム(2.74g、35.6mmol)そして酢酸(50mL)の混合物を 100°C で6時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した。その有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(5.82g)を得た。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.41–4.43(2H,m), 4.68(1H,brs), 6.62–6.67(2H,m), 7.25–7.39(6H,m), 7.47–7.50(1H,m), 7.69–7.71(1H,m), 7.93–7.96(1H,m).

[0903] [製造例68-1-3] ベンジル-(4-(2-ニトロエチル)-フェニル)-アミン

[0904] [化323]

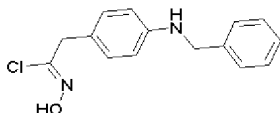


製造例68-1-2に記載のベンジル-(4-((E)-2-ニトロビニル)-フェニル)-アミン(5.82g、22.9mmol)の酢酸(5.8mL)とジメチルスルホキシド(100mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(1.39g、36.6mmol)を適宜冷却しながら室温で加えた。その混合物を室温で1時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1~2:1)で精製し、標記化合物(2.79g、48%)を得た。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.19–3.22(2H,m), 4.32(2H,s), 4.52–4.56(3H,m), 6.60–6.62(2H,m), 7.00–7.02(2H,m), 7.27–7.37(5H,m).

[0905] [製造例68-1-4] (4-ベンジルアミノフェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライド

[0906] [化324]

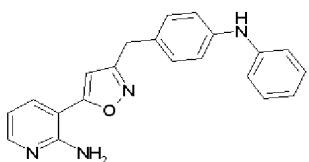


製造例68-1-3に記載のベンジル-(4-(2-ニトロエチル)-フェニル)-アミン(1g、3.91mmol)のメタノール溶液(12mL)にリチウムメトキシド(297mg、30.6mmol)を加えた。その混合物を1時間室温で攪拌した。その混合物を減圧下濃縮し、残渣中の水をトルエンで共沸し、その残渣を塩化メチレン(15mL)とテトラヒドロフラン(7.6mL)で希釈した。−78℃に冷却した後、その懸濁液に四塩化チタン(IV)(945 μL 、8.6mmol)を滴下した。その混合物を室温で1時間攪拌した。その混合物を−78℃まで冷却し、酢酸エチルと氷水に分配した。その有機層を分離し、飽和

食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(1.1g)を得た。この化合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

[0907] [実施例69] 3-(3-(4-フェニルアミノベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-
-ピリジン-2-イルアミン

[0908] [化325]



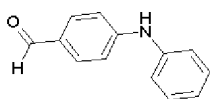
製造例69-1-4に記載の(4-フェニルアミノフェニル)-アセトヒドロキシモイルクロライド(150mg、0.576mmol)と製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(43mg、0.367mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(201 μ L、1.44mmol)を加え、50°Cで7時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1~2:1)で精製し、標記化合物(48mg、24%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.00(2H,s), 5.58(2H,brs), 5.70(1H,brs), 6.29(1H,s), 6.71-6.74(1H,m), 6.91-6.95(1H,m), 7.03-7.07(4H,m), 7.16-7.19(2H,m), 7.24-7.28(2H,m), 7.73-7.75(1H,m), 8.11-8.13(1H,m).

出発物質(4-フェニルアミノフェニル)-アセトヒドロキシモイルクロライドは以下の方法で合成した。

[0909] [製造例69-1-1] 4-フェニルアミノベンズアルデヒド

[0910] [化326]

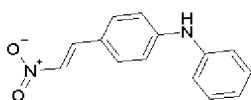


4-フェニルアミノベンズニトリル(3g、15.4mmol)のトルエン溶液(20mL)に、

窒素雰囲気下、 -78°C でジイソブチルアルミニウム ハイドライド (22.9 mL、1.01 M トルエン溶液、23.1 mmol)を加えた。その混合液を室温で5時間攪拌した。その混合液を酢酸エチルと20%ロッシェル塩水溶液に分配した。セライトろ過による不溶物の除去後、そのろ液を分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物 (3g、98%)を得た。この化合物は、精製することなく、次の反応に用いた。

[0911] [製造例69-1-2] (4-((E)-2-ニトロビニル)-フェニル)-フェニルアミン

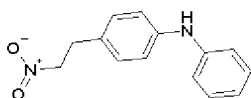
[0912] [化327]



製造例69-1-1に記載の4-フェニルアミノベンズアルデヒド (3g、15.2 mmol)、ニトロメタン (1.63 mL、30.4 mmol)、酢酸アンモニウム (1.76g、22.8 mmol)そして酢酸 (30 mL)の混合物を 100°C で6時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した。その有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物 (3.2g)を得た。この化合物は、精製することなく、次の反応に用いた。

[0913] [製造例69-1-3] (4-(2-ニトロエチル)-フェニル)-フェニルアミン

[0914] [化328]



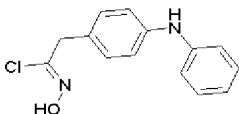
製造例69-1-2に記載の (4-((E)-2-ニトロビニル)-フェニル)-フェニルアミン (3.2g、13.4 mmol)の酢酸 (3.2 mL)とジメチルスルホキシド (54 mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (811 mg、21.4 mmol)を適宜冷却しながら室温で加えた。その混合物を室温で1時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン:酢酸エチル=4:1~2:1)で精製し、標記化合物 (2.01g、62%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.24–3.28 (2H, m), 4.56–4.60 (2H, m), 5.81

(1H,brs), 6.93–6.98(1H,m), 7.00–7.12(6H,m), 7.24–7.29(2H,m).

[0915] [製造例69-1-4] (4-フェニルアミノ-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライド

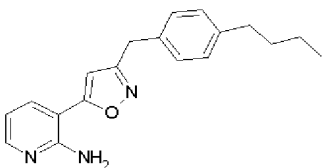
[0916] [化329]



製造例69-1-3に記載の(4-(2-ニトロ-エチル)-フェニル)-フェニル-アミン(1g、4.13mmol)のメタノール溶液(12mL)にリチウムメトキシド(314mg、8.26mmol)を加えた。その混合物を1時間室温で攪拌した。その混合物を減圧下濃縮し、残渣中の水をトルエンで共沸し、その残渣を塩化メチレン(15mL)とテトラヒドロフラン(7.6mL)で希釈した。−78℃に冷却した後、その懸濁液に四塩化チタン(IV)(999μL、9.09mmol)を滴下した。その混合物を室温で1時間攪拌した。その混合物を−78℃まで冷却し、酢酸エチルと氷水に分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(1.2g)を得た。この化合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

[0917] [実施例70] 3-(3-(4-ブチル-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0918] [化330]



製造例70-1-3に記載の(4-ブチル-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライド(150mg、0.665mmol)と製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(50mg、0.424mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(232μL、1.66mmol)を加え、50℃で8時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。残渣を

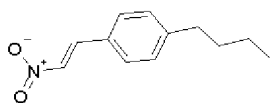
NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1~2:1)で精製し、標記化合物(55mg、18%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.91–0.94(3H,m), 1.31–1.40(2H,m), 1.55–1.63(2H,m), 2.57–2.61(2H,m), 4.03(2H,s), 5.53(2H,brs), 6.26(1H,s), 6.70–6.73(1H,m), 7.14–7.20(4H,m), 7.71–7.73(1H,m), 8.11–8.13(1H,m).

出発物質(4-ブチルフェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライドは以下の方法で合成した。

[0919] [製造例70-1-1] 1-ブチル-4-((E)-2-ニトロビニル)-ベンゼン

[0920] [化331]



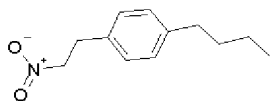
4-n-ブチルベンズアルデヒド(5g、30.8mmol)、ニトロメタン(3.31mL、61.6mmol)、酢酸アンモニウム(3.56g、46.2mmol)そして酢酸(50mL)の混合物を100℃で5時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した。その有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(5.7g)を得た。

この化合物は、精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.92–0.95(3H,m), 1.34–1.39(2H,m), 1.58–1.65(2H,m), 2.64–2.68(2H,m), 7.25–7.27(2H,m), 7.45–7.48(2H,m), 7.56–7.59(1H,m), 7.98–8.02(1H,m).

[0921] [製造例70-1-2] 1-ブチル-4-(2-ニトロエチル)-ベンゼン

[0922] [化332]



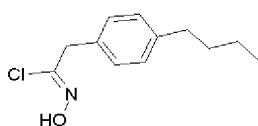
製造例70-1-1に記載の1-ブチル-4-((E)-2-ニトロビニル)-ベンゼン(5.7g、27.8mmol)の酢酸(5.7mL)とジメチルスルホキシド(95mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(1.68g、44.5mmol)を適宜冷却しながら室温に加えた。

その混合物を室温で3時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1~2:1)で精製し、標記化合物(1.48g、26%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.90–0.94(3H,m), 1.31–1.37(2H,m), 1.54–1.61(2H,m), 2.56–2.60(2H,m), 3.27–3.30(2H,m), 4.57–4.61(2H,m), 7.10–7.15(4H,m).

[0923] [製造例70-1-3] (4-ブチルフェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライド

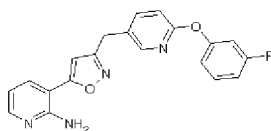
[0924] [化333]



製造例70-1-2に記載の1-ブチル-4-(2-ニトロエチル)-ベンゼン(1.48g、7.14mmol)のメタノール溶液(18mL)にリチウムメトキシド(542mg、14.3mmol)を加えた。その混合物を1時間室温で攪拌した。その混合物を減圧下濃縮し、残渣中の水をトルエンで共沸し、その残渣を塩化メチレン(22mL)とテトラヒドロフラン(11mL)で希釈した。−78℃に冷却した後、その懸濁液に四塩化チタン(IV)(1.7mL、15.7mmol)を滴下した。その混合物を室温で1時間攪拌した。その混合物を−78℃まで冷却し、酢酸エチルと氷水に分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(1.5g)を得た。この化合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

[0925] [実施例71] 3-(3-(6-(3-フルオロフェノキシ)-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0926] [化334]



製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(20mg、0.17

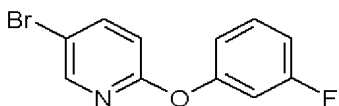
mmol)と製造例71-1-4に記載の(6-(3-フルオロフェノキシ)-ピリジン-3-イル)-アセトヒドロキシモイル クロライド(95mg、0.34mmol)のテトラヒドロフラン(4mL)溶液にトリエチルアミン(47 μ L、0.34mmol)を加え、窒素雰囲気下、50℃で3時間攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=20:1)にて精製し、更に逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(33mg、33%)をジトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) (MH^+) 363.01(MH^+)

出発物質(6-(3-フルオロフェノキシ)-ピリジン-3-イル)-アセトヒドロキシモイル クロライドは、以下の方法で合成した。

[0927] [製造例71-1-1]5-ブロモ-2-(3-フルオロフェノキシ)-ピリジン

[0928] [化335]

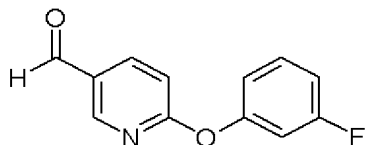


3-フルオロフェノール(3.30g、29.4mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)溶液に水素化ナトリウム(1.41g、29.4mmol、50% in oil)を加え、0℃で10分間攪拌した。次に、その混合物に2,5-ジブロモピリジン(4.64g、19.6mmol)を0℃に加え、さらに110℃で7時間45分攪拌した。その反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=3:1)にて精製し、標記化合物(5.81g、定量的)を得た。

1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.00-7.02(1H,m), 7.08-7.13(3H,m), 7.43-7.49(1H,m), 8.09(1H,dd,J=2.8,8.8 Hz), 8.31(1H,d,J=2.8 Hz).

[0929] [製造例71-1-2]6-(3-フルオロフェノキシ)-ピリジン-3-カルバルデヒド

[0930] [化336]

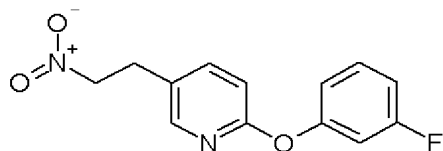


製造例71-1-1に記載の5-ブロモ-2-(3-フルオロフェノキシ)-ピリジン (5.81g, 21.7mmol) のジエチルエーテル(100mL)溶液に、窒素雰囲気下、-78℃でn-ブチルリチウム(13.8mL, 1.57M n-ヘキサン溶液、21.7mmol)を加え、-78℃で40分間攪拌した。次に、その混合物に-78℃でN,N-ジメチルホルムアミド(2.02mL, 26.0mmol)を加え、徐々に0℃まで昇温しながら25分間攪拌した。その反応混合物に0℃で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、1N 水酸化ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=5:1)にて精製し、標記化合物(2.47g, 52%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 6.91-7.01(3H,m), 7.06(1H,d,J=8.8Hz), 7.37-7.42(1H,m), 8.20(1H,dd,J=2.4,8.4Hz), 8.62(1H,d,J=2.4Hz), 9.98(1H,s).

[0931] [製造例71-1-3] 2-(3-フルオロフェノキシ)-5-(2-ニトロエチル)-ピリジン

[0932] [化337]



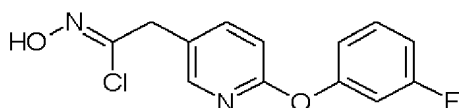
製造例71-1-2に記載の6-(3-フルオロフェノキシ)-ピリジン-3-カルバルデヒド(2.47g, 11.4mmol)の酢酸(20mL)溶液にニトロメタン(3.09mL, 57.0mmol)と酢酸アンモニウム(1.76g, 22.8mmol)を加え、100℃で6時間攪拌した。その反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。その残渣のジメチルスルホキシド(35mL)と酢酸(5mL)の溶液に

水素化ホウ素ナトリウム(681mg、17.1mmol)を加え、室温で40分間攪拌した。その反応混合物に、適宜冷却しながら室温で炭酸水素ナトリウムと水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、標記化合物(1.96g、66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.30(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.61(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 6.86–6.94(4H, m), 7.32–7.38(1H, m), 7.58(1H, dd, $J=2.6, 8.4\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

[0933] [製造例71-1-4] (6-(3-フルオロフェノキシ)-ピリジン-3-イル)-アセトヒドロキシモイル クロライド

[0934] [化338]

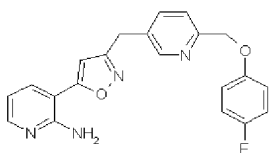


製造例71-1-3に記載の2-(3-フルオロフェノキシ)-5-(2-ニトロエチル)-ピリジン(1.96g、7.47mmol)のメタノール(20mL)溶液にリチウムメトキシライド(567mg、14.9mmol)を加え、室温で35分間攪拌した。その反応混合物を減圧下濃縮した。その残渣のテトラヒドロフラン(20mL)と、塩化メチレン(20mL)の懸濁液に、窒素雰囲気下、 -78°C で四塩化チタン(IV)(1.81mL、16.4mmol)を加え、 0°C で1時間15分攪拌した。その反応混合物に 0°C で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(2.1g、定量的)を得た。この化合物は、これ以上精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.77(2H, s), 6.87–6.95(4H, m), 7.31–7.38(1H, m), 7.65(1H, dd, $J=2.6, 8.4\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$).

[0935] [実施例72] 3-(3-(6-(4-フルオロフェノキシメチル)-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0936] [化339]



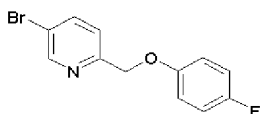
窒素雰囲気下、製造例72-1-3に記載の2-(4-フルオロフェノキシメチル)-5-(2-ニトロエチル)-ピリジン(50.0mg, 0.181mmol)のメタノール(5.00mL)溶液に、室温でリチウムメトキシド(13.7mg, 0.362mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下溶媒留去し、残渣に無水ジクロロメタン(4.00ml)と無水テトラヒドロフラン(2.00ml)を加えた。ドライアイス-エタノールバス下(-78℃)で反応混合物にチタニウム(IV)クロリド(63.7 μ L, 0.579mmol)を滴下し、その後0℃で40分間攪拌した。氷冷下(0℃)、反応混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し粗生成物(43.0mg)を得た。この粗生成物(23.0mg)と、製造例1-2-3に記載の3-エチル-ピリジン-2-イルアミン(3.44mg, 0.029mmol)のテトラヒドロフラン(5.00mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(12.2 μ L, 0.083mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:2)で精製し、さらに、混合物を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(3.62mg, 25.4%)をジトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 377.18(MH⁺)

出発物質2-(4-フルオロフェノキシメチル)-5-(2-ニトロエチル)-ピリジンは以下の方法で合成した。

[0937] [製造例72-1-1]5-ブロモ-2-(4-フルオロフェノキシメチル)-ピリジン

[0938] [化340]

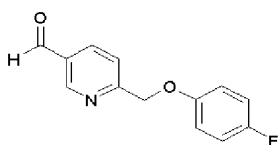


窒素雰囲気下、4-フルオロフェノール(3.00g、26.8mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(40.0mL)溶液に氷冷下(0℃)で水素化ナトリウム(1.00g、25.0mmol、60% in oil)を加え、室温で20分間攪拌した。その後、製造例54-1-2に記載の5-ブロモ-2-クロロメチル-ピリジン塩酸塩(4.6g、22.3mmol)とトリエチルアミン(30.6mL、20.4mmol)との混合物を加え、室温で10分間攪拌させた。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:4)で精製し、標記化合物(4.0g、63.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.10(2H,s), 6.88–6.91(2H,m), 6.95–6.99(2H,m), 7.40–7.42(1H,m), 7.81–7.84(1H,m), 8.64–8.65(1H,m).

[0939] [製造例72-1-2] 6-(4-フルオロフェノキシメチル)-ピリジン-3-カルバルデヒド

[0940] [化341]



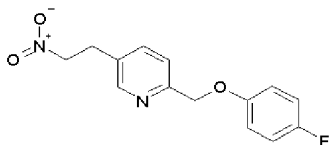
窒素雰囲気下、製造例72-1-1に記載の5-ブロモ-2-(4-フルオロフェノキシメチル)-ピリジン(4.00g、14.2mmol)のジエチルエーテル(100mL)溶液に、ドライアイス-エタノールバス下(−78℃)でn-ブチルリチウム(2.55M n-ヘキサン溶液、6.13mL、15.6mmol)を滴下し、−78℃で40分間攪拌した。その後、N,N-ジメチルホルムアミド(1.32mL、17.0mmol)を滴下し、−78℃で5分間攪拌した。反応溶液を室温に戻し水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:4)で精製し、標記化合物(1.00g、30.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.25(2H,s), 6.91–7.02(4H,m), 7.71–7.75(

1H,m), 8.19–8.22(1H,m), 9.04–9.05(1H,m), 10.12(1H,s).

[0941] [製造例72-1-3]2-(4-フルオロフェノキシメチル)-5-(2-ニトロエチル)-ピリジン

[0942] [化342]

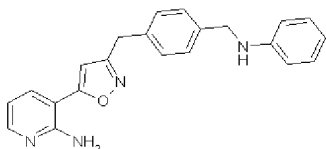


窒素雰囲気下、製造例72-1-2に記載の6-(4-フルオロフェノキシメチル)-ピリジン-3-カルバルデヒド(500mg、1.30mmol)の酢酸(5.00mL)溶液に、ニトロメタン(923mg、15.1mmol)、酢酸アンモニウム(333mg、4.32mmol)を加え、105℃で2時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下溶媒留去した。その残渣にジメチルスルホキシド(10.0mL)、酢酸(600μL)を加え、適宜冷却しながら室温で水素化ホウ素ナトリウム(131mg、3.46mmol)を加えた。20分間攪拌した後、適宜冷却しながら室温で水を滴下した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:1)で精製し、標記化合物(50mg、8.38%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.36(2H,t,J=6.8Hz), 4.96(2H,t,J=6.8Hz), 5.40(2H,s), 7.01–7.05(2H,m), 7.16–7.20(2H,m), 7.84(1H,d,J=8.0Hz), 8.17(1H,dd,J=2.0,8.4Hz), 8.75(1H,s).

[0943] [実施例73]3-(3-(4-フェニルアミノメチルベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0944] [化343]



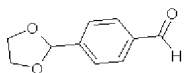
製造例73-1-6に記載の(4-フェニルアミノメチル-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライド(150mg、0.546mmol)と製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(41mg、0.348mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、トリエチルアミン(104 μ L、0.748mmol)を加え、室温で7時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1~1:2)で精製し、標記化合物(11mg、6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.05(2H,s), 4.32(2H,s), 5.39(2H,brs), 6.26(1H,s), 6.62-6.64(2H,m), 6.69-6.74(2H,m), 7.15-7.23(5H,m), 7.34-7.36(2H,m), 7.69-7.72(1H,m), 8.13-8.15(1H,m).

出発物質(4-フェニルアミノメチル-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライドは以下の方法で合成した。

[0945] [製造例73-1-1] 4-[1,3]ジオキソラン-2-イルベンズアルデヒド

[0946] [化344]



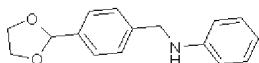
2-(4-ブロモ-フェニル)-1,3-ジオキソラン(8g、34.9mmol)のテトラヒドロフラン溶液(100mL)に、 -78°C でn-ブチルリチウム(19.6mL、2.67M ヘキサン溶液、52.4mmol)を滴下した。 -78°C で1時間攪拌した後、その混合物にN-ホルミルモリフォリン(4.42g、38.4mmol)を加え、さらにその温度で3時間攪拌した。その混合物をジエチルエーテルと水に分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(6.3g)を得た。この化合物は精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.04-4.16(4H,m), 5.89(1H,s), 7.65-7.67(2H,m), 7.90-7.92(2H,m), 10.0(1H,s).

[0947] [製造例73-1-2] (4-[1,3]ジオキソラン-2-イル-ベンジル)-フェニル-アミ

ン

[0948] [化345]

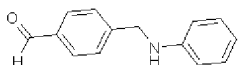


製造例73-1-1に記載の4-[1, 3]ジオキソラン-2-イルベンズアルデヒド(6.32g、35.5mmol)、アニリン(2.08mL、35.5mmol)そして酢酸(10.2mL、178mmol)のテトラヒドロフラン溶液(200mL)に、ソジウム トリアセトキシボロハイドライド(15g、71mmol)を加えた。その混合物を室温で1時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1)で精製し、標記化合物(4.16g、46%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.02–4.15(5H,m), 4.35(2H,s), 5.81(1H,s), 6.61–6.63(2H,m), 6.69–6.73(1H,m), 7.14–7.18(2H,m), 7.38–7.40(2H,m), 7.45–7.47(2H,m).

[0949] [製造例73-1-3] 4-フェニルアミノメチル-ベンズアルデヒド

[0950] [化346]

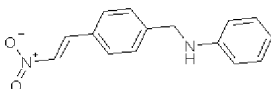


製造例73-1-2の記載の(4-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-ベンジル)-フェニル-アミン(4.16g、16.3mmol)のメタノールとテトラヒドロフランの混合溶液(1:1、20mL)に、5N 塩酸(20mL)を加えた。その混合物を室温で1時間攪拌した。その混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(3.5g)を得た。この化合物は精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.19(1H,brs), 4.45(2H,s), 6.59–6.62(2H,m), 6.72–6.76(1H,m), 7.15–7.20(2H,m), 7.53–7.55(2H,m), 7.84–7.87(2H,m), 10.0(1H,s).

[0951] [製造例73-1-4] (4-((E)-2-ニトロビニル)-ベンジル)-フェニルアミン

[0952] [化347]

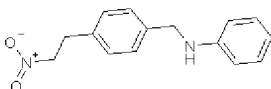


製造例73-1-3に記載の4-フェニルアミノメチルベンズアルデヒド(3.5g、16.6mmol)、ニトロメタン(4.46mL、83mmol)、酢酸アンモニウム(2.56g、33.2mmol)そして酢酸(30mL)の混合物を100℃で4時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した。その有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=10:1~4:1)で精製し、標記化合物(1.53g、36%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.16(1H, brs), 4.42(2H, m), 6.60–6.62(2H, m), 6.72–6.76(1H, m), 7.15–7.19(2H, m), 7.45–7.47(2H, m), 7.51–7.53(2H, m), 7.58(1H, d, $J=13.6\text{Hz}$), 8.00(1H, d, $J=13.6\text{Hz}$).

[0953] [製造例73-1-5] (4-(2-ニトロエチル)-ベンジル)-フェニルアミン

[0954] [化348]



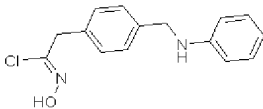
製造例73-1-4に記載の(4-((E)-2-ニトロビニル)-ベンジル)-フェニルアミン(1.53g、6.02mmol)の酢酸(1.5mL)とジメチルスルホキシド(26mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(364mg、9.63mmol)を適宜冷却しながら室温で加えた。その混合物を室温で1.5時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(1.5g)を得た。この化合物は、精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.29–3.33(2H, m), 4.32(2H, s), 4.59–4.62(2H, m), 6.61–6.63(2H, m), 6.70–6.74(1H, m), 7.15–7.20(4H, m), 7.33–7.35(2H

,m).

[0955] [製造例73-1-6] (4-フェニルアミノメチル-フェニル)-アセトヒドロキシモイル
クロライド

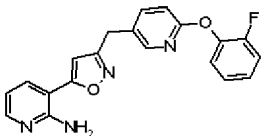
[0956] [化349]



製造例73-1-5に記載の(4-(2-ニトロ-エチル)-ベンジル)-フェニル-ア
ミン(1.5g、5.66mmol)のメタノール溶液(24mL)にリチウムメトキシド(430mg、1
1.3mmol)を加えた。その混合物を1時間室温で攪拌した。その混合物を減圧下濃
縮し、残渣中の水をトルエンで共沸し、その残渣を塩化メチレン(25mL)とテトラヒドロ
フラン(12.5mL)で希釈した。−78℃に冷却した後、その懸濁液に四塩化チタン(I
V)(1.99mL、18.1mmol)を滴下した。その混合物を室温で1時間攪拌した。その
混合物を−78℃まで冷却し、酢酸エチルと氷水に分配した。その有機層を分離し、
飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧
下濃縮し、標記化合物(1.5g)を得た。この化合物は、さらに精製することなく、次の
反応に用いた。

[0957] [実施例74] 3-(3-(6-(2-フルオロ-フェノキシ)-ピリジン-3-イルメチル)-
イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0958] [化350]



製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(9.0mg、0.07
6mmol)と製造例74-1-4に記載の(6-(2-フルオロ-フェノキシ)-ピリジン-
3-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(28mg)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液
にトリエチルアミン(21 μ L、0.15mmol)を加え、55℃で5時間攪拌した。反応混合
物を室温とし、同温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗
浄し、減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:

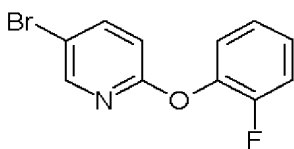
ヘプタン=2:1)にて精製し標記化合物を粗体として得た。次いで、逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製した。移動層の濃縮の際に、トリエチルアミンを加えて溶媒を塩基性とし、減圧下濃縮した。得られた残渣を水で洗い、標記化合物(1.0mg、4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.01(2H,s), 5.53(2H,brs), 6.27(1H,s), 6.73(1H,dd,J=4.9,7.7Hz), 6.98(1H,d,J=8.4Hz), 7.14–7.25(4H,m), 7.63(1H,dd,J=2.4,8.4Hz), 7.72(1H,dd,J=1.8,7.7Hz), 8.09(1H,d,J=2.4Hz), 8.14(1H,dd,J=1.9,4.9Hz).

出発物質(6-(2-フルオロフェノキシ)-ピリジン-3-イル)-アセトヒドロキシモイルクロリドは、以下の方法で合成した。

[0959] [製造例74-1-1] 5-ブロモ-2-(2-フルオロフェノキシ)-ピリジン

[0960] [化351]

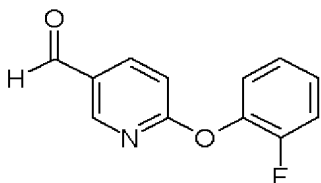


2-フルオロフェノール(2.1g、19mmol)、2,5-ジブロモピリジン(3.0g、13mmol)、およびN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)の混合物に、0℃で水素化ナトリウム(730mg、15mmol、50% in oil)を加え、室温で10分間攪拌した。ついで反応混合物を110℃で5時間攪拌した。反応混合物を室温とし、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で2回洗浄し、ついで飽和食塩水で洗浄した。減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=15:1)にて精製し、標記化合物(940mg、28%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 6.91–6.93(1H,m), 7.16–7.24(4H,m), 7.79(1H,ddd,J=0.6,2.6,8.6Hz), 8.17(1H,dd,J=0.6,2.6Hz).

[0961] [製造例74-1-2] 6-(2-フルオロフェノキシ)-ピリジン-3-カルバルデヒド

[0962] [化352]

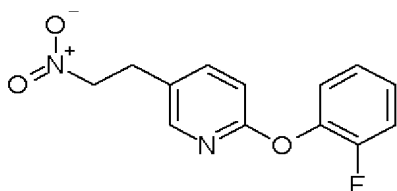


製造例74-1-1に記載の5-ブロモ-2-(2-フルオロフェノキシ)-ピリジン (500mg、1.9mmol)とテトラヒドロフラン(7mL)の混合物に、窒素雰囲気下、-78℃でn-ブチルリチウム(1.7mL、1.5M n-ヘキサン溶液、2.6mmol)を加え、同温で15分間攪拌した。同温で、反応混合物にN,N-ジメチルホルムアミド(0.29mL、3.7mmol)を加え、徐々に0℃まで昇温した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、標記化合物(210mg、53%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 7.12-7.15(1H,m), 7.20-7.31(4H,m), 8.22(1H,dd,J=2.4,8.6Hz), 8.60(1H,dd,J=0.6,2.4Hz), 9.99(1H,d,J=0.6Hz).

[0963] [製造例74-1-3] 2-(2-フルオロフェノキシ)-5-(2-ニトロエチル)-ピリジン

[0964] [化353]



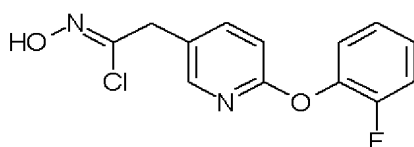
製造例74-1-2に記載の6-(2-フルオロフェノキシ)-ピリジン-3-カルバルデヒド(210mg、0.97mmol)と酢酸(3mL)の混合物にニトロメタン(0.39mL、7.3mmol)と酢酸アンモニウム(220mg、2.9mmol)を加え、100℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温とし、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣に、ジメチルスルホキシド(3mL)および酢酸(0.2mL)の混合物を加え、反応混合物に、適宜冷却しながら室温で水素化ホウ素ナトリウム(58mg、1.5mmol)を加えた。反応混合物を10分間攪拌した。反応混合物に室温で

水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝2：1）にて精製し、標記化合物（150mg、61％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.28(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.59(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 6.97(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.15–7.24(4H, m), 7.57(1H, dd, $J=2.6, 8.4\text{Hz}$), 8.00(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$).

[0965] [製造例74-1-4] (6-(2-フルオロフェノキシ)-ピリジン-3-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリド

[0966] [化354]

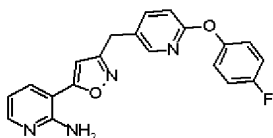


製造例74-1-3に記載の2-(2-フルオロフェノキシ)-5-(2-ニトロエチル)-ピリジン（150mg、0.59mmol）とメタノール（1.5mL）の混合物に、室温でリチウムメトキシド（45mg、1.2mmol）を加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物を減圧下溶媒留去した。得られた残渣、塩化メチレン（2mL）、およびテトラヒドロフラン（1mL）の混合物に -78°C でチタニウム(IV)クロリド（140 μL 、1.3mmol）を加え、 0°C で80分間攪拌した。反応混合物を -78°C に冷却後、水（1mL）を加え、徐々に室温まで昇温させた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を約pH5になるまで水で洗い、次いで、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、標記化合物（160mg）を粗体として得た。この化合物はさらに精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.74(2H, s), 6.97(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.15–7.25(4H, m), 7.63(1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 8.04(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

[0967] [実施例75] 3-(3-(6-(4-フルオロフェノキシ)-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0968] [化355]



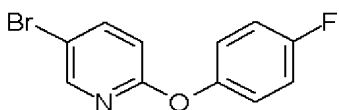
製造例75-1-4に記載の(6-(4-フルオロフェノキシ)-ピリジン-3-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(25mg)とテトラヒドロフラン(1mL)の混合物に、製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(6.0mg、0.051mmol)とトリエチルアミン(21 μ L、0.15mmol)を加え、55℃で5時間攪拌した。反応混合物を室温とし、同温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=2:1)にて精製し、標記化合物(5.9mg、32%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.02(2H,s), 5.41(2H,brs), 6.27(1H,s), 6.73(1H,dd,J=4.8,7.7Hz), 6.90(1H,d,J=8.4Hz), 7.06-7.12(4H,m), 7.62(1H,dd,J=2.6,8.4Hz), 7.71(1H,dd,J=1.7,7.6Hz), 8.13(1H,d,J=2.6Hz), 8.16(1H,dd,J=1.7,4.9Hz).

出発物質(6-(4-フルオロフェノキシ)-ピリジン-3-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリドは、以下の方法で合成した。

[0969] [製造例75-1-1]5-ブロモ-2-(4-フルオロフェノキシ)-ピリジン

[0970] [化356]



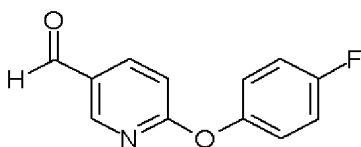
4-フルオロフェノール(2.1g、19mmol)、2,5-ジブロモピリジン(3.0g、13mmol)、およびN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)の混合物に、0℃で水素化ナトリウム(730mg、15mmol、50% in oil)を加え、室温で10分間攪拌した。ついで反応混合物を110℃で5時間攪拌した。反応混合物を室温とし、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で2回洗浄し、ついで飽和食塩水で洗浄した。減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=15:1)にて精製し、標記化合物(2.6g、75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 6.83-6.85(1H,m), 7.09(4H,d,J=6.4Hz), 7.7

6—7.79(1H,m), 8.20(1H,dd,J=0.6,2.6Hz).

[0971] [製造例75-1-2] 6-(4-フルオロフェノキシ)-ピリジン-3-カルバルデヒド

[0972] [化357]

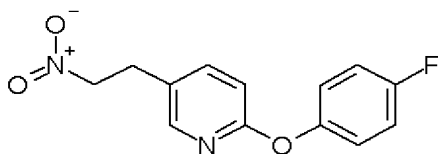


製造例75-1-1に記載の5-ブロモ-2-(4-フルオロフェノキシ)-ピリジン (940mg、3.5mmol)とテトラヒドロフラン(10mL)の混合物に、窒素雰囲気下、-78℃でn-ブチルリチウム(1.7mL、1.5M n-ヘキサン溶液、2.6mmol)を加え、同温で30分間攪拌した。同温で、反応混合物にN,N-ジメチルホルムアミド(0.54mL、7.0mmol)を加え、徐々に0℃まで昇温した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、標記化合物(280mg、36%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 7.04—7.06(1H,m), 7.13—7.15(4H,m), 8.20(1H,ddd,J=0.9,2.4,8.6Hz), 8.61(1H,dd,J=0.6,2.4Hz), 9.99(1H,d,J=0.6Hz).

[0973] [製造例75-1-3] 2-(4-フルオロフェノキシ)-5-(2-ニトロエチル)-ピリジン

[0974] [化358]



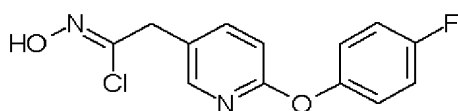
製造例75-1-2に記載の6-(4-フルオロフェノキシ)-ピリジン-3-カルバルデヒド(150mg、0.69mmol)と酢酸(2mL)の混合物にニトロメタン(0.28mL、5.2mmol)と酢酸アンモニウム(160mg、2.1mmol)を加え、100℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温とし、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣に、ジメチルスルホキシド(3mL)および酢酸(0.2mL)

の混合物を加え、反応混合物に、適宜冷却しながら室温で水素化ホウ素ナトリウム(42mg、1.1mmol)を加えた。反応混合物を同温で10分間攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)にて精製し、標記化合物(130mg、70%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.28(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.60(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 6.89(1H, dd, $J=0.4, 8.4\text{Hz}$), 7.09(4H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 7.55(1H, dd, $J=2.6, 8.4\text{Hz}$), 8.03(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

[0975] [製造例75-1-4] (6-(4-フルオロフェノキシ)-ピリジン-3-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリド

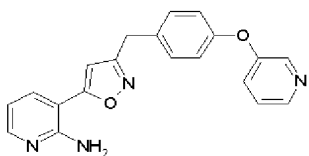
[0976] [化359]



製造例75-1-3に記載の2-(4-フルオロフェノキシ)-5-(2-ニトロエチル)-ピリジン(120mg、0.46mmol)とメタノール(2mL)の混合物に、室温でリチウムメトキシド(35mg、0.91mmol)を加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣に、塩化メチレン(2mL)とテトラヒドロフラン(1mL)の混合物を加え、反応混合物に -78°C でチタニウム(IV)クロリド($110\mu\text{L}$ 、1.0mmol)を加え、 0°C で100分間攪拌した。反応混合物を 0°C に冷却後、水(1mL)を加え、徐々に室温まで昇温させた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を約pH5になるまで水で洗い、次いで、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、標記化合物(130mg)を粗体として得た。この化合物はさらに精製することなく次の反応に用いた。

[0977] [実施例76] 3-(3-(4-(ピリジン-3-イルオキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0978] [化360]



窒素雰囲気下、製造例76-1-3に記載の3-(4-(2-ニトロエチル)-フェノキシ)-ピリジン(819mg、3.35mmol)のメタノール(10.0mL)溶液に、室温でリチウムメキシド(254mg、6.70mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下溶媒留去し、残渣に無水ジクロロメタン(15.0ml)と無水テトラヒドロフラン(7.00ml)を加えた。ドライアイス-エタノールバス下(-78℃)で反応混合物にチタニウム(IV)クロリド(1.18mL、10.7mmol)を滴下し、その後室温で30分間攪拌した。氷冷下(0℃)、反応混合物に重曹水、酢酸エチルを加え、セライトを用いてろ過した。ろ液の有機層を酢酸エチルで抽出し、その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し粗生成物(400mg)を得た。この粗生成物(250mg)、製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(40.0mg、0.339mmol)のテトラヒドロフラン(5.00mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(142 μ L、1.02mmol)を加え、60℃で3時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:1)で精製し、さらに、混合物を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(11.7mg、10.0%)をジトリフルオロ酢酸塩として得た。

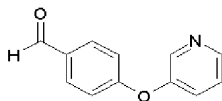
MS m/e(ESI) 345.13(MH⁺)

¹H-NMR Spectrum (CD₃OD) δ (ppm): 4.17(2H,s), 6.89(1H,s), 7.06-7.10(1H,m), 7.19-7.22(2H,m), 7.48-8.50(2H,m), 7.94-7.98(1H,m), 8.04-8.06(1H,m), 8.08-8.11(1H,m), 8.37-8.39(1H,m), 8.55(1H,d,J=5.6Hz), 8.60(1H,d,J=2.8Hz).

出発物質3-(4-(2-ニトロエチル)-フェノキシ)-ピリジンは以下の方法で合成した。

[0979] [製造例76-1-1]4-(ピリジン-3-イルオキシ)-ベンズアルデヒド

[0980] [化361]

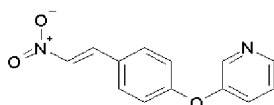


窒素雰囲気下、3-ヒドロキシピリジン(3.00g、31.5mmol)、4-フルオロベンズアルデヒド(5.08g、41.0mmol)、のN,N-ジメチルホルムアミド(30.0mL)溶液に、炭酸カリウム(8.71g、63.0mmol)を加え、70℃で17時間攪拌した。その後、反応溶液を室温に戻し水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:1→3:1)で精製し、標記化合物(1.70g、27.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 7.09–7.11(2H,s), 7.35–7.39(1H,m), 7.41–7.44(1H,m), 7.88–7.91(2H,m), 8.48–8.51(2H m), 9.96 (1H,s).

[0981] [製造例76-1-2] 3-(4-((E)-2-ニトロビニル)-フェノキシ)-ピリジン

[0982] [化362]

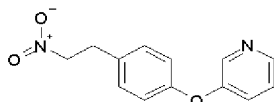


窒素雰囲気下、製造例76-1-1に記載の4-(ピリジン-3-イルオキシ)-ベンズアルデヒド(1.70g、8.53mmol)の酢酸(17.0mL)溶液に、室温でニトロメタン(2.60g、42.7mmol)、酢酸アンモニウム(1.32g、17.1mmol)を加え、110℃で3時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し標記化合物(2.00g)を粗生成物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7.12–7.14(2H,m), 7.48–7.51(1H,m), 7.57–7.61(1H,m), 7.91–7.94(2H,m), 8.16–8.19(2H,m), 8.46–8.47(2H,m).

[0983] [製造例76-1-3] 3-(4-(2-ニトロエチル)-フェノキシ)-ピリジン

[0984] [化363]



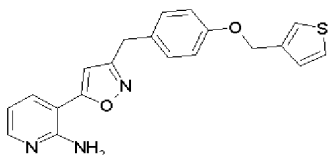
窒素雰囲気下、製造例76-1-2に記載の3-(4-((E)-2-ニトロビニル)-フェノキシ)-ピリジン(2.00g、8.26mmol)、酢酸(2.00mL)のジメチルスルホキシド(15.0mL)溶液に、適宜冷却しながら室温で水素化ホウ素ナトリウム(500mg、

13. 2mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。その後、適宜冷却しながら室温で水を滴下した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:3→1:2)で精製し、標記化合物(819mg、40.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.26(2H,t,J=6.8Hz), 4.88(2H,t,J=6.8Hz), 7.17(2H,d,J=8.4Hz), 7.40(2H,d,J=8.4Hz), 7.68–7.76(2H,m), 8.23(1H,s), 8.35(1H,d,J=5.2Hz).

[0985] [実施例77] 3-(3-(4-(チオフェン-3-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[0986] [化364]



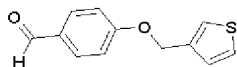
製造例77-1-4に記載の(4-(チオフェン-3-イルメトキシ)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライド(150mg、0.532mmol)と製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(40mg、0.339mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、トリエチルアミン(185 μ L、1.33mmol)を加え、50°Cで3時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1~2:1~1:1)で精製し、標記化合物(46mg、24%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.00(2H,s), 5.06(2H,s), 5.41(2H,brs), 6.24(1H,s), 6.69–6.72(1H,m), 6.93–6.95(2H,m), 7.14–7.15(1H,m), 7.19–7.22(2H,m), 7.31–7.35(2H,m), 7.69–7.71(1H,m), 8.13–8.14(1H,m).

出発物質(4-(チオフェン-3-イルメトキシ)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライドは以下の方法で合成した。

[0987] [製造例77-1-1]4-(チオフェン-3-イルメトキシ)-ベンズアルデヒド

[0988] [化365]

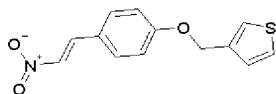


ジエチルアゾジカルボキシレート(16.1mL、40.9mmol)のテトラヒドロフラン溶液(250mL)に、4-ヒドロキシベンズアルデヒド(5g、40.9mmol)、3-チオフェンメタノール(3.86mL、40.9mmol)そしてPS-トリフェニルホスフィン(29g、1.41mmol/g、40.9mmol)を加えた。その混合物を室温で7時間攪拌した。その混合物を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=2:1)で精製し、標記化合物(3.61g、40%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.17(2H,s), 7.07-7.09(2H,m), 7.15-7.17(1H,m), 7.35-7.39(2H,m), 7.84-7.86(2H,m), 9.90(1H,s).

[0989] [製造例77-1-2]3-(4-((E)-2-ニトロビニル)-フェノキシメチル)-チオフェン

[0990] [化366]

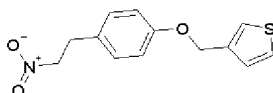


製造例77-1-1に記載の4-(チオフェン-3-イルメトキシ)-ベンズアルデヒド(3.61g、16.5mmol)、ニトロメタン(4.44mL、82.5mmol)、酢酸アンモニウム(2.54g、33mmol)そして酢酸(36mL)の混合物を100℃で5時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した。その有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(4.1g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.14(2H,s), 7.01-7.03(2H,m), 7.14-7.16(1H,m), 7.34-7.35(1H,m), 7.37-7.39(1H,m), 7.50-7.54(3H,m), 7.96-8.00(1H,m).

[0991] [製造例77-1-3]3-(4-(2-ニトロエチル)-フェノキシメチル)-チオフェン

[0992] [化367]

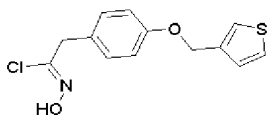


製造例77-1-2に記載の3-(4-((E)-2-ニトロビニル)-フェノキシメチル)-チオフェン(4.1g、15.7mmol)の酢酸(4.1mL)とジメチルスルホキシド(70mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(950mg、25.1mmol)を適宜冷却しながら室温で加えた。その混合物を室温で1.5時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1~2:1)で精製し、標記化合物(1.93g、47%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.24–3.28(2H,m), 4.55–4.59(2H,m), 5.05(2H,s), 6.91–6.93(2H,m), 7.11–7.15(3H,m), 7.31–7.32(1H,m), 7.34–7.36(1H,m).

[0993] [製造例77-1-4] (4-(チオフェン-3-イルメトキシ)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライド

[0994] [化368]

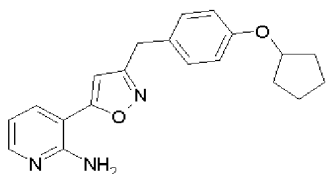


製造例77-1-3に記載の3-(4-(2-ニトロエチル)-フェノキシメチル)-チオフェン(1g、3.8mmol)のメタノール溶液(12mL)にリチウムメトキシド(289mg、7.6mmol)を加えた。その混合物を1.5時間室温で攪拌した。その混合物を減圧下濃縮し、残渣中の水をトルエンで共沸し、その残渣を塩化メチレン(16mL)とテトラヒドロフラン(8mL)で希釈した。−78℃に冷却した後、その懸濁液に四塩化チタン(IV)(1.34mL、12.2mmol)を滴下した。その混合物を室温で1時間攪拌した。その混合物を−78℃まで冷却し、酢酸エチルと氷水に分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(1.1g)を得た。この化合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

[0995] [実施例78] 3-(3-(4-シクロペンチルオキシ-ベンジル)-イソキサゾール-5

—イル) —ピリジン—2—イルアミン

[0996] [化369]



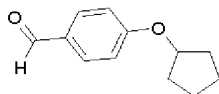
製造例78-1-4に記載の(4-シクロペンチルオキシフェニル) —アセトヒドロキシモイル クロライド(150mg、0. 592mmol)と製造例1-2-3に記載の3-エチニル—ピリジン—2—イルアミン(45mg、0. 378mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、トリエチルアミン(206 μ L、1. 48mmol)を加え、50℃で3時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1~2:1)で精製し、標記化合物(44mg、22%)を得た。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.57—1.75(2H,m), 1.75—1.92(6H,m), 3.98(2H,s), 4.71—4.75(1H,m), 5.39(2H,brs), 6.24(1H,s), 6.69—6.72(1H,m), 6.82—6.85(2H,m), 7.16—7.18(2H,m), 7.69—7.71(1H,m), 8.12—8.14(1H,m).

出発物質(4-シクロペンチルオキシフェニル) —アセトヒドロキシモイル クロライドは以下の方法で合成した。

[0997] [製造例78-1-1] 4-シクロペンチルオキシ—ベンズアルデヒド

[0998] [化370]



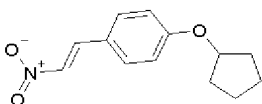
ジエチルアゾジカルボキシレート(16. 1mL、40. 9mmol)のテトラヒドロフラン溶液(250mL)に、4-ヒドロキシベンズアルデヒド(5g、40. 9mmol)、シクロペンタノール(3. 71mL、40. 9mmol)そしてトリフェニルホスフィン(10. 7g、40. 9mmol)を加えた。その混合物を室温で30時間攪拌した。その混合物を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=2:1)で精製し、標

記化合物(4. 36g、56%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.61–1.70(2H,m), 1.77–2.00(6H,m), 4.84–4.87(1H,m), 6.95–6.98(2H,m), 7.80–7.83(2H,m), 9.87(1H,s).

[0999] [製造例78–1–2] 1–シクロペンチルオキシ–4–((E)–2–ニトロ–ビニル)–ベンゼン

[1000] [化371]

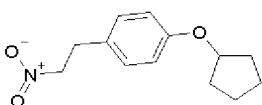


製造例78–1–1に記載の4–シクロペンチルオキシ–ベンズアルデヒド(4. 36g、22. 9mmol)、ニトロメタン(6. 16mL、115mmol)、酢酸アンモニウム(3. 53g、33 mmol)そして酢酸(45mL)の混合物を100℃で14時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した。その有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(4. 8g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.61–1.66(2H,m), 1.78–1.97(6H,m), 4.80–4.84(1H,m), 6.90–6.93(2H,m), 7.46–7.53(3H,m), 7.96–7.99(1H,m).

[1001] [製造例78–1–3] 1–シクロペンチルオキシ–4–(2–ニトロ–エチル)–ベンゼン

[1002] [化372]

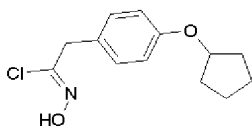


製造例78–1–2に記載の1–シクロペンチルオキシ–4–((E)–2–ニトロ–ビニル)–ベンゼン(4. 8g、20. 4mmol)の酢酸(4. 8mL)とジメチルスルホキシド(82 mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(1. 23g、32. 6mmol)を適宜冷却しながら室温で加えた。その混合物を室温で1. 5時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1~2:1)で精製し、標記化合物(3. 24g、68%)を得た。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.59–1.65(2H,m), 1.76–1.92(6H,m), 3.23–3.27(2H,m), 4.55–4.58(2H,m), 4.70–4.74(1H,m), 6.80–6.84(2H,m), 7.07–7.11(2H,m).

[1003] [製造例78-1-4] (4-シクロペンチルオキシフェニル)-アセトヒドロキシモイルクロライド

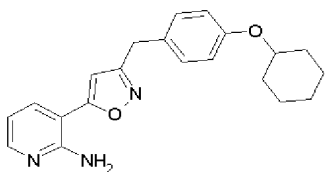
[1004] [化373]



製造例78-1-3に記載の1-シクロペンチルオキシ-4-(2-ニトロエチル)-ベンゼン(1g, 4.26mmol)のメタノール溶液(12mL)にリチウムメトキシド(356mg, 9.37mmol)を加えた。その混合物を1.5時間室温で攪拌した。その混合物を減圧下濃縮し、残渣中の水をトルエンで共沸し、その残渣を塩化メチレン(16mL)とテトラヒドロフラン(8mL)で希釈した。−78℃に冷却した後、その懸濁液に四塩化チタン(IV)(1.03mL, 9.37mmol)を滴下した。その混合物を室温で1時間攪拌した。その混合物を−78℃まで冷却し、酢酸エチルと氷水に分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(1.1g)を得た。この化合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

[1005] [実施例79] 3-(3-(4-シクロヘキシルオキシベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1006] [化374]



製造例79-1-4に記載の(4-シクロヘキシルオキシフェニル)-アセトヒドロキシモイルクロライド(150mg, 0.56mmol)と製造例1-2-3に記載の3-エチル-ピリジン-2-イルアミン(42mg, 0.357mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶

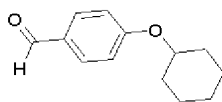
液に、トリエチルアミン(195 μ L、1.4 mmol)を加え、50°Cで4時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1~2:1)で精製し、標記化合物(37 mg、19%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.29–1.41(3H,m), 1.47–1.56(3H,m), 1.79–1.80(2H,m), 1.96–1.99(2H,m), 3.99(2H,s), 4.18–4.24(1H,m), 5.38(2H,brs), 6.25(1H,s), 6.69–6.72(1H,m), 6.85–6.88(2H,m), 7.12–7.18(2H,m), 7.69–7.71(1H,m), 8.13–8.14(1H,m).

出発物質(4-シクロヘキシルオキシフェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライドは以下の方法で合成した。

[1007] [製造例79-1-1] 4-シクロヘキシルオキシベンズアルデヒド

[1008] [化375]

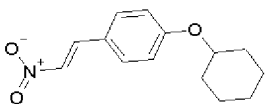


ジエチルアゾジカルボキシレート(16.1 mL、40.9 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(250 mL)に、4-ヒドロキシベンズアルデヒド(5 g、40.9 mmol)、シクロヘキサノール(4.31 mL、40.9 mmol)そしてトリフェニルホスフィン(10.7 g、40.9 mmol)を加えた。その混合物を室温で30時間攪拌した。その混合物を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=2:1)で精製し、標記化合物(2.84 g、34%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.31–1.46(4H,m), 1.53–1.63(2H,m), 1.80–1.86(2H,m), 1.98–2.02(2H,m), 4.35–4.41(1H,m), 6.97–7.00(2H,m), 7.80–7.84(2H,m), 9.87(1H,s).

[1009] [製造例79-1-2] 1-シクロヘキシルオキシ-4-((E)-2-ニトロビニル)-ベンゼン

[1010] [化376]

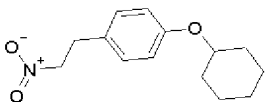


製造例79-1-1に記載の4-シクロヘキシルオキシ-ベンズアルデヒド(2.84g、13.9mmol)、ニトロメタン(3.74mL、69.5mmol)、酢酸アンモニウム(2.14g、27.8mmol)そして酢酸(30mL)の混合物を100℃で14時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した。その有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(3.3g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.34–1.45(3H,m), 1.51–1.61(3H,m), 1.80–1.82(2H,m), 1.98–2.00(2H,m), 4.31–4.36(1H,m), 6.91–6.95(2H,m), 7.45–7.50(2H,m), 7.53–7.57(1H,m), 7.96–7.99(1H,m).

[1011] [製造例79-1-3] 1-シクロヘキシルオキシ-4-(2-ニトロエチル)-ベンゼン

[1012] [化377]

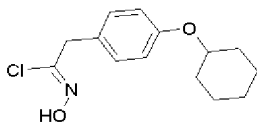


製造例79-1-2に記載の1-シクロヘキシルオキシ-4-((E)-2-ニトロビニル)-ベンゼン(3.3g、13.1mmol)の酢酸(3.3mL)とジメチルスルホキシド(55mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(793mg、21mmol)を適宜冷却しながら室温で加えた。その混合物を室温で1時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1)で精製し、標記化合物(1.45g、44%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.26–1.43(3H,m), 1.46–1.58(3H,m), 1.79–1.81(2H,m), 1.95–1.98(2H,m), 3.23–3.27(2H,m), 4.17–4.24(1H,m), 4.55–4.58(2H,m), 6.83–6.87(2H,m), 7.08–7.10(2H,m).

[1013] [製造例79-1-4] (4-シクロヘキシルオキシフェニル)-アセトヒドロキシモイルクロライド

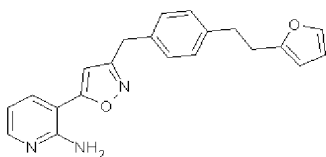
[1014] [化378]



製造例79-1-3記載の1-シクロヘキシルオキシ-4-(2-ニトロ-エチル)-ベンゼン(1.45g、5.82mmol)のメタノール溶液(17mL)にリチウムメトキシド(442mg、11.6mmol)を加えた。その混合物を2時間室温で攪拌した。その混合物を減圧下濃縮し、残渣中の水をトルエンで共沸し、その残渣を塩化メチレン(24mL)とテトラヒドロフラン(12mL)で希釈した。-78℃に冷却した後、その懸濁液に四塩化チタン(IV)(1.41mL、12.8mmol)を滴下した。その混合物を室温で1.5時間攪拌した。その混合物を-78℃まで冷却し、酢酸エチルと氷水に分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(1.5g)を得た。この化合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

[1015] [実施例80] 3-(3-(4-(2-フラン-2-イル-エチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1016] [化379]



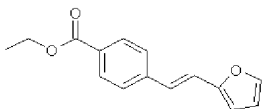
窒素雰囲気下、製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(33.1mg、0.281mmol)の無水テトラヒドロフラン(5mL)溶液に、室温で製造例80-1-7に記載の(4-(2-フラン-2-イル-エチル)フェニル)-アセトヒドロキシモイルクロリド(224mg、0.85mmol)を加えた。その後、トリエチルアミン(0.24mL、1.7mmol)を滴下し、60℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を室温で水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:9ついで3:7)で精製し、標記化合物(39.6mg、40.8%)を得た。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.88–2.98(4H,m), 4.03(2H,s), 5.41(2H,brs), 5.97(1H,d,J=3.2Hz), 6.25(1H,s), 6.27(1H,dd,J=2.0,3.2Hz), 6.71(1H,dd,J=4.8,8.0 Hz), 7.15(2H,d,J=8.4Hz), 7.20(2H,d,J=8.4Hz), 7.31(1H,d,J=2.0Hz), 7.70(1H,dd, J=2.0,8.0Hz), 8.13(1H,dd,J=2.0,4.8Hz).

出発物質((4-(2-フラン-2-イル-エチル)フェニル)-アセトヒドロキシモイル
クロリドは以下の方法で合成した。

[1017] [製造例80-1-1] 4-((E)-2-フラン-2-イル-ビニル)-ベンゾイックアシッド
エチル エステル

[1018] [化380]

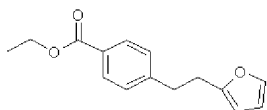


窒素雰囲気下、60%水素化ナトリウム(0.48g、12mmol)を無水テトラヒドロフラン10mLに懸濁し、室温にて、製造例93-1-1と同様の方法でエチル 4-ブロモメチルベンゾエートとトリエチルホスファイトより調製したジエチル 4-エトキシカルボニルベンジルホスホネート(3.6g、12mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。その後、室温でフルフラール(1g、10.4mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を氷冷下(0℃)で水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:20)で精製し、標記化合物(1.07g、42%)を得た。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.40(3H,t,J=5.2Hz), 4.38(2H,q,J=5.2Hz), 6.40–6.48(2H,m), 6.99(1H,d,J=16Hz), 7.05(1H,d,J=16Hz), 7.43(1H,m), 7.50(2H,dd,J=2.0,6.4Hz), 8.01(2H,dd,J=2.0,6.4Hz).

[1019] [製造例80-1-2] 4-(2-フラン-2-イル-エチル)-ベンゾイック アシッド エチル エステル

[1020] [化381]

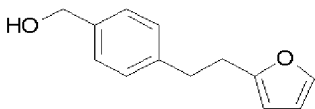


製造例80-1-1に記載の4-((E)-2-フラン-2-イル-ビニル)-ベンゾイックアシッド エチル エステル(1.07g、4.4mmol)の無水テトラヒドロフラン(25mL)溶液に、10%パラジウム-炭素(50%含水物、500mg)を加え水素雰囲気下室温にて2時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ト-ブチルメチルエーテル:ヘプタン=5:95)で精製し、標記化合物(706mg、65.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.39(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.90-3.08(4H, m), 4.36(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 5.94(1H, m), 6.26(1H, m), 7.21(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.32(1H, m), 7.95(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

[1021] [製造例80-1-3] (4-(2-フラン-2-イル-エチル)-フェニル)-メタノール

[1022] [化382]

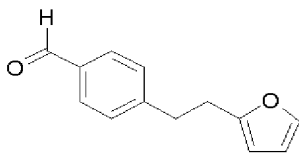


窒素雰囲気下、製造例80-1-2に記載の4-(2-フラン-2-イル-エチル)-ベンゾイック アシッド エチル エステル(706mg、2.89mmol)の無水テトラヒドロフラン(10mL)溶液に、ドライアイス-エタノールバス(-78°C)で冷却下、水素化ジイソブチルアルミニウム(0.97M トルエン溶液、7.45mL、7.23mmol)を加えた。30分攪拌したのち反応液に15%酒石酸カリウムナトリウム水溶液40mLを加え、室温にて30分攪拌した。酢酸エチル100mLを加えた後、有機層と水層を分離した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(580mg、99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.58(1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.90-3.00(4H, m), 4.66(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 5.96(1H, m), 6.27(1H, m), 7.17(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.28(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.32(1H, m).

[1023] [製造例80-1-4] 4-(2-フラン-2-イル-エチル)-ベンズアルデヒド

[1024] [化383]

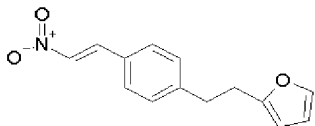


製造例80-1-3に記載の4-(2-フラン-2-イル-エチル)-フェニル)-メタノール(580mg、2.87mmol)の酢酸エチル(50mL)溶液に、活性二酸化マンガ(8g、92mmol)を加え室温にて12時間攪拌した。反応液をセライトを通して吸引ろ過し、酢酸エチル(50mL)で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(480mg、83.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.94-3.08(4H,m), 5.96(1H,m), 6.27(1H,m), 7.32(3H,d,J=8.0Hz), 7.80(2H,d,J=8.0Hz), 9.98(1H,s).

[1025] [製造例80-1-5]4-(2-フラン-2-イル-エチル)-((E)-2-ニトロ-ビニル)-ベンゼン

[1026] [化384]

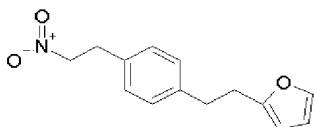


窒素雰囲気下、製造例80-1-4に記載の4-(2-フラン-2-イル-エチル)-ベンズアルデヒド(480mg、2.4mmol)の酢酸(5mL)溶液に、室温でニトロメタン(732mg、12mmol)、酢酸アンモニウム(370mg、4.8mmol)を加え、120℃で2時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(554mg、95%)を粗体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.90-3.08(4H,m), 5.95(1H,m), 6.27(1H,m), 7.23(2H,d,J=8.0Hz), 7.32(1H,m), 7.46(2H,d,J=8.0Hz), 7.57(1H,d,J=13.6Hz), 7.99(1H,d,J=13.6Hz).

[1027] [製造例80-1-6]4-(2-フラン-2-イル-エチル)-(2-ニトロ-エチル)-ベンゼン

[1028] [化385]

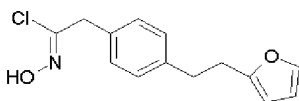


窒素雰囲気下、製造例80-1-5に記載の4-(2-フラン-2-イル-エチル)-((E)-2-ニトロ-ビニル)-ベンゼン(554mg、2.28mmol)、酢酸(0.5mL)のテトラヒドロフラン-ジメチルスルホキシド混合溶液(1:1、10mL)に、適宜冷却しながら室温で水素化ホウ素ナトリウム(129mg、3.42mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。適宜冷却しながら室温で、その反応溶液に水を滴下した。反応混合物を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(t-ブチルメチルエーテル:ヘプタン=5:95)で精製し、標記化合物(300mg、53%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.88-2.96(4H,m), 3.29(2H,t,J=7.2Hz), 4.59(2H,t,J=7.2Hz), 5.95(1H,m), 6.27(1H,m), 7.10-7.16(4H,m), 7.32(1H,m)

[1029] [製造例80-1-7] (4-(2-フラン-2-イル-エチル)フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリド

[1030] [化386]

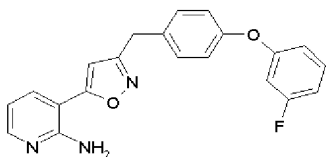


窒素雰囲気下、製造例80-1-6に記載の4-(2-フラン-2-イル-エチル)-(2-ニトロ-エチル)-ベンゼン(300mg、1.22mmol)のメタノール(5mL)溶液に、室温でリチウムメトキシド(92.7mg、2.44mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣に無水塩化メチレン(7mL)と無水テトラヒドロフラン(3mL)を加えた。ドライアイス-エタノールバス(-78℃)で冷却下、反応混合物にチタニウム(IV)クロリド 1Mジクロロメタン溶液(2.7mL、2.7mmol)を滴下し、0℃で45分間攪拌した。氷冷下(0℃)、反応混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を分離した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(324mg、100%)を粗体として得た。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.88–2.96(4H,m), 3.77(2H,s), 5.96(1H,m), 6.27(1H,m), 7.15(2H,d,J=8.4Hz), 7.19(2H,d,J=8.4Hz), 7.32(1H,m), 7.36(1H,s).

[1031] [実施例81] 3-(3-(4-(3-フルオロフェノキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1032] [化387]



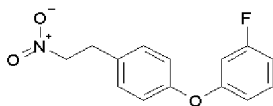
製造例81-1-2に記載の(4-(3-フルオロフェノキシ)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(290mg、1.04mmol)と製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(50.0mg、0.423mmol)のテトラヒドロフラン(5.00mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(177 μL 、1.27mmol)を加え、60°Cで30分間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:5)で精製し、標記化合物(38.7mg、25.3%)を得た。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 4.05(2H,s), 6.27(2H,brs), 6.70(1H,dd, J=3.2,8.0Hz), 6.79–6.93(2H,m), 6.84(1H,s), 6.95(1H,m), 7.04–7.06(2H,m), 7.37–7.43(3H,m), 7.88(1H,dd,J=1.6,8.0Hz), 8.08–8.10(1H,m).

出発物質(4-(3-フルオロフェノキシ)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリドは以下の方法で合成した。

[1033] [製造例81-1-1] 1-(3-フルオロフェノキシ)-4-(2-ニトロエチル)-ベンゼン

[1034] [化388]

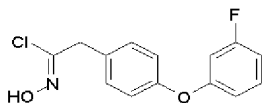


窒素雰囲気下、3-フルオロフェノール(5.43g、48.4mmol)、4-フルオロベンズアルデヒド(3.00g、24.2mmol)、のN,N-ジメチルホルムアミド(30.0mL)溶液に、炭酸カリウム(10.1g、72.5mmol)を加え、80℃で16時間攪拌した。その後、反応溶液を室温に戻し水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:15→1:10)で精製し、原料との混合物(6.00g)を得た。この混合物(6.0g)、酢酸(50.0mL)溶液に、室温でニトロメタン(6.78g、111mmol)、酢酸アンモニウム(3.42g、44.4mmol)を加え、110℃で4時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し粗生成物(5.5g)を得た。この粗生成物(5.5g)と酢酸(5.00mL)のジメチルスルホキシド(40.0mL)溶液に、適宜冷却しながら室温で水素化ホウ素ナトリウム(1.28g、33.9mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。その後、適宜冷却しながら室温で水を滴下した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:5)で精製し、標記化合物(2.10g、37.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.24(2H,t,J=6.8Hz), 4.86(2H,t,J=6.8Hz), 6.78–6.85(2H,m), 6.94–6.98(1H,m), 7.03(2H,d,J=8.0Hz), 7.33(2H,d,J=8.0Hz), 7.40–7.42(1H,m).

[1035] [製造例81-1-2] (4-(3-フルオロフェノキシ)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリド

[1036] [化389]



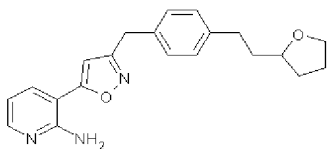
窒素雰囲気下、製造例81-1-1に記載の1-(3-フルオロフェノキシ)-4-(2-ニトロエチル)-ベンゼン(500mg、1.91mmol)のメタノール(10.0mL)溶液に、室温でリチウムメトキシド(145mg、3.82mmol)を加え、室温で30時間攪拌

した。反応混合物を減圧下溶媒留去し、残渣に無水ジクロロメタン(20.0mL)と無水テトラヒドロフラン(10.0mL)を加えた。ドライアイス－エタノールバス下(−78℃)で反応混合物にチタニウム(IV)クロリド(525 μ L、4.78mmol)を滴下し、その後室温で40分間攪拌した。氷冷下(0℃)、反応混合物に水、酢酸エチル、を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し標記化合物(490mg、91.7%)を粗生成物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.83(2H,s), 6.80–6.89(2H,m), 6.95–7.00(1H,m), 7.05(2H,d,J=8.4Hz), 7.31(2H,d,J=8.4Hz), 7.38–7.45(1H,m), 11.75(1H,s).

[1037] [実施例82] 3-(3-(4-(2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-エチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1038] [化390]



窒素雰囲気下、製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(43.7mg、0.37mmol)の無水テトラヒドロフラン(5mL)溶液に、室温で製造例82-1-6に記載の(4-(2-テトラヒドロフラン-2-イル-エチル)フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(300mg、1.12mmol)を加えた。その後、トリエチルアミン(0.31mL、2.24mmol)を滴下し、60℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温で水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:9ついで3:7)で精製し、標記化合物(68mg、53%)を得た。

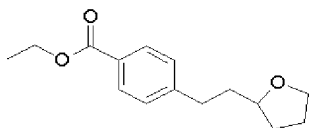
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.40–1.55(1H,m), 1.70–2.00(5H,m), 2.60–2.80(2H,m), 3.70–3.90(3H,m), 4.02(2H,s), 5.41(2H,brs), 6.25(1H, s), 6.70(1H,dd,J=4.8,8.0Hz), 7.16–7.24(4H,m), 7.70(1H,dd,J=2.0,8.0Hz), 8.13(1H,dd,J=

2.0,4.8Hz).

出発物質(4-(2-テトラヒドロフラン-2-イル-エチル)フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリドは以下の方法で合成した。

[1039] [製造例82-1-1] 4-(2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-エチル)ベンゾイック
アシッド エチル エステル

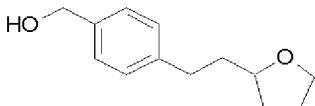
[1040] [化391]



製造例80-1-1に記載の4-((E)-2-フラン-2-イル-ビニル)-ベンゾイックアシッド エチル エステル(2.2g、9.39mmol)の無水テトラヒドロフラン(25mL)溶液に、10%パラジウム-炭素(50%含水物、1g)を加え水素雰囲気下室温にて6時間攪拌した。反応液を減圧下ろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(2.2g、100%)を粗体として得た。

[1041] [製造例82-1-2] (4-(2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-エチル)-フェニル)-メタノール

[1042] [化392]



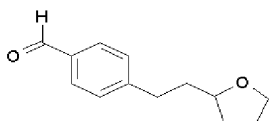
窒素雰囲気下、製造例82-1-1に記載の4-(2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-エチル)ベンゾイック アシッド エチル エステル(2.2g、9.39mmol)の無水テトラヒドロフラン(20mL)溶液に、ドライアイス-エタノールバス(-78°C)で冷却下、水素化ジイソブチルアルミニウム(0.97M トルエン溶液、24.2mL、23.5mmol)を加えた。30分攪拌したのち反応液に15%酒石酸カリウムナトリウム水溶液(100mL)を加え、室温にて30分攪拌した。酢酸エチル(200mL)を加えた後、有機層と水層を分離した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ

一(酢酸エチル:ヘプタン=1:9ついで2:8)で精製し標記化合物(600mg、31%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.40–1.55(1H,m), 1.63(1H,t,J=6.0Hz), 1.70–2.00(5H,m), 2.60–2.80(2H,m), 3.70–3.90(3H,m), 4.66(2H,d,J=6.0Hz), 7.21(2H,d,J=8.0Hz), 7.28(2H,d,J=8.0Hz).

[1043] [製造例82-1-3] 4-(2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-エチル)ベンズアルデヒド

[1044] [化393]

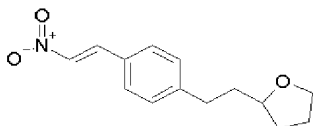


製造例82-1-2に記載の4-(2-テトラヒドロフラン-2-イル-エチル)-フェニル)-メタノール(600mg、2.91mmol)の酢酸エチル(50mL)溶液に、活性二酸化マンガンを(10g、115mmol)を加え室温にて12時間攪拌した。反応液をセライトを通して吸引ろ過し、酢酸エチル(50mL)で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(565mg、95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.40–1.55(1H,m), 1.70–2.00(5H,m), 2.60–2.80(2H,m), 3.70–3.90(3H,m), 7.37(2H,d,J=8.4Hz), 7.80(2H,d,J=8.0Hz), 9.97(1H,s).

[1045] [製造例82-1-4] 4-(2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-エチル)-((E)-2-ニトロビニル)-ベンゼン

[1046] [化394]



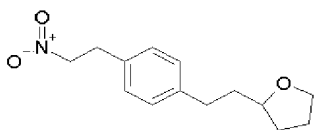
窒素雰囲気下、製造例82-1-3に記載の4-(2-テトラヒドロフラン-2-イル-エチル)ベンズアルデヒド(565mg、2.77mmol)の酢酸(10mL)溶液に、室温でニトロメタン(1.69g、27.7mmol)、酢酸アンモニウム(427mg、5.54mmol)を加え、120℃で4時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を

水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去し、標記化合物(646mg、94%)を粗体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.40–1.55(1H,m), 1.70–2.00(5H,m), 2.60–2.80(2H,m), 3.70–3.90(3H,m), 7.29(2H,d,J=8.0Hz), 7.47(2H,d,J=8.0Hz), 7.57(1H,d,J=13.6Hz), 7.99(1H,d,J=13.6Hz).

[1047] [製造例82-1-5] 4-(2-テトラヒドロフラン-2-イル-エチル)-(2-ニトロ-エチル)-ベンゼン

[1048] [化395]

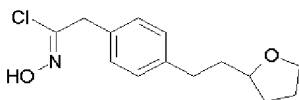


窒素雰囲気下、製造例82-1-4に記載の4-(2-テトラヒドロフラン-2-イル-エチル)-((E)-2-ニトロ-ビニル)-ベンゼン(646mg、2.61mmol)、酢酸(0.6mL)のテトラヒドロフラン-ジメチルスルホキシド混合溶液(1:1、10mL)に、適宜冷却しながら室温で水素化ホウ素ナトリウム(148mg、3.92mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。適宜冷却しながら室温で、その反応溶液に水を滴下した。反応混合物を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=2:8)で精製し、標記化合物(421mg、65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.40–1.55(1H,m), 1.70–2.00(5H,m), 2.60–2.80(2H,m), 3.29(2H,t,J=7.2Hz), 3.70–3.90(3H,m), 4.59(2H,t,J=7.2Hz), 7.11(2H,d,J=8.4Hz), 7.17(2H,d,J=8.4Hz).

[1049] [製造例82-1-6] (4-(2-テトラヒドロフラン-2-イル-エチル)フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリド

[1050] [化396]



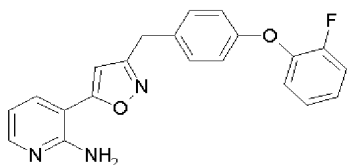
窒素雰囲気下、製造例82-1-5に記載の4-(2-テトラヒドロフラン-2-イル-

エチル)－(2－ニトロ－エチル)－ベンゼン(421mg、1.69mmol)のメタノール(5 mL)溶液に、室温でリチウムメトキシド(128mg、3.38mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣に無水塩化メチレン(10mL)と無水テトラヒドロフラン(5mL)を加えた。ドライアイス－エタノールバス(－78℃)で冷却下、反応混合物にチタニウム(IV)クロリド 1Mジクロロメタン溶液(3.7mL、3.72mmol)を滴下し、0℃で45分間攪拌した。氷冷下(0℃)、反応混合物に水、酢酸エチル加え、有機層を分離した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去し、標記化合物(445mg、98%)を粗体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.40–1.55(1H,m), 1.70–2.00(5H,m), 2.60–2.80(2H,m), 3.70–3.90(3H,m), 3.77(2H,s), 7.18(4H,brs), 7.51(1H,brs).

[1051] [実施例83] 3－(3－(4－(2－フルオロ－フェノキシ)－ベンジル)－イソキサゾール－5－イル)－ピリジン－2－イルアミン

[1052] [化397]



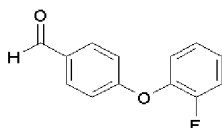
製造例83－1－3に記載の(4－(2－フルオロ－フェノキシ)－フェニル)－アセトヒドロキシモイル クロリド(290mg、1.04mmol)と製造例1－2－3に記載の3－エチル－ピリジン－2－イルアミン(50.0mg、0.423mmol)のテトラヒドロフラン(10.0 mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(177 μL 、1.27mmol)を加え、60℃で30分間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘプタン＝1：5)で精製し、標記化合物(57.0mg、37.3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 4.02(2H,s), 6.27(2H,brs), 6.81–6.72(1H,m), 6.82(1H,s), 6.94(2H,d,J=8.4Hz), 7.13–7.18(1H,m), 7.20–7.25(2H,m), 7.33(2H,d,J=8.4Hz), 7.36–7.41(1H,m), 7.87–7.89(1H,m), 8.08–8.10(1H,m).

出発物質(4-(2-フルオロフェノキシ)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリドは以下の方法で合成した。

[1053] [製造例83-1-1]4-(2-フルオロフェノキシ)-ベンズアルデヒド

[1054] [化398]

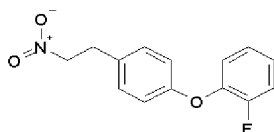


窒素雰囲気下、2-フルオロフェノール(5.43g、48.4mmol)、4-フルオロベンズアルデヒド(3.00g、24.2mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(30.0mL)溶液に、炭酸カリウム(10.1g、72.5mmol)を加え、80℃で16時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:15→1:10)で精製し、標記化合物(5.20g、99.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 7.04(2H,d,J=8.8Hz), 7.17–7.24(4H,m), 7.85(2H,d,J=8.8Hz), 9.91(1H,s).

[1055] [製造例83-1-2]1-(2-フルオロフェノキシ)-4-(2-ニトロエチル)-ベンゼン

[1056] [化399]



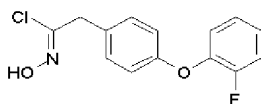
窒素雰囲気下、製造例83-1-1に記載の4-(2-フルオロフェノキシ)-ベンズアルデヒド(3.00g、13.9mmol)の酢酸(30.0mL)溶液に、室温でニトロメタン(4.24g、69.5mmol)、酢酸アンモニウム(2.14g、27.8mmol)を加え、110℃で3時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し粗生成物(3.60g)を得た。この粗生成物(3.60g)、酢酸(3.00mL)のジメチルスルホキシド(50.0mL)溶液に、適

宜冷却しながら室温で水素化ホウ素ナトリウム(789mg、20.9mmol)を加え、室温で20分間攪拌した。その後、適宜冷却しながら室温で水を滴下した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:10→1:5)で精製し、標記化合物(1.80g、49.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.20(2H,d,J=7.2Hz), 4.83(2H,d,J=7.2Hz), 6.91–6.93(2H,m), 7.13–7.17(1H,m), 7.20–7.29(4H,m), 7.36–7.41(1H,m).

[1057] [製造例83-1-3](4-(2-フルオロフェノキシ)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリド

[1058] [化400]

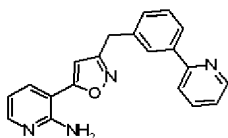


窒素雰囲気下、製造例83-1-2に記載の1-(2-フルオロフェノキシ)-4-(2-ニトロエチル)-ベンゼン(1.80g、6.89mmol)のメタノール(20.0mL)溶液に、室温でリチウムメトキシド(524mg、13.8mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に無水ジクロロメタン(15.0mL)と無水テトラヒドロフラン(5.00mL)を加えた。ドライアイス-エタノールバス下(−78℃)で反応混合物にチタニウム(IV)クロリド(1.74mL、15.8mmol)を滴下し、その後室温で30分間攪拌した。氷冷下(0℃)、反応混合物に水、酢酸エチル、テトラヒドロフランを加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し標記化合物(2.00g、51.9%)を粗体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.79(2H,s), 6.93–6.95(2H,m), 7.16–7.27(5H,m), 7.28–7.42(1H,m), 11.73(1H,s).

[1059] [実施例84]3-(3-(3-ピリジン-2-イル-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1060] [化401]



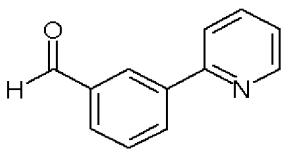
製造例84-1-3に記載の(3-(ピリジン-2-イル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(100mg)とテトラヒドロフラン(2mL)の混合物に、室温で製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(10mg、0.20mmol)とトリエチルアミン(71 μ L、0.51mmol)を加え、55°Cで2.5時間攪拌した。反応混合物を室温とし、同温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=2:1)にて精製し標記化合物を粗体として得た。次いで、逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(7.2mg、15%)をジトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 329.20(MH⁺)

出発物質(3-(ピリジン-2-イル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリドは、以下の方法で合成した。

[1061] [製造例84-1-1]3-ピリジン-2-イル-ベンズアルデヒド

[1062] [化402]

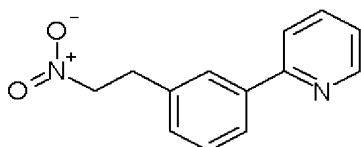


3-ブロモベンズアルデヒド(930mg、5.0mmol)とトルエン(10mL)の混合物に、室温でトリ-n-ブチル(2-ピリジル)チン(2.1g、5.6mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(350mg、0.50mmol)を加え、反応混合物を5時間加熱還流した。反応混合物を室温とし、同温で飽和フッ化カリウム水溶液(1mL)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に水と酢酸エチルを加え、セライトを用いてろ過した。ろ液の有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した。減圧下溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、標記化合物(530mg、58%)を得た。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 7.28–7.32(1H,m), 7.65(1H,t,J=7.7Hz), 7.80–7.82(2H,m), 7.93–7.95(1H,m), 8.29–8.31(1H,m), 8.50–8.51(1H,m), 8.72–8.74(1H,m), 10.12(1H,s).

[1063] [製造例84-1-2] 2-(3-(2-ニトロエチル)-フェニル)-ピリジン

[1064] [化403]

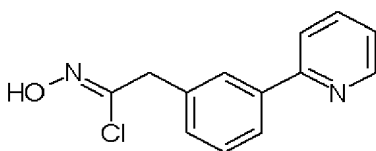


製造例84-1-1に記載の3-ピリジン-2-イル-ベンズアルデヒド(290mg、1.6mmol)と酢酸(5mL)の混合物にニトロメタン(0.65mL、12mmol)と酢酸アンモニウム(370mg、4.8mmol)を加え、100℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温とし、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。得られた残渣に、ジメチルスルホキシド(6mL)および酢酸(0.4mL)の混合物を加え、反応混合物に、適宜冷却しながら室温で水素化ホウ素ナトリウム(97mg、2.6mmol)を加えた。反応混合物を同温で10分間攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、標記化合物(260mg、71%)を得た。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.41(2H,t,J=7.5Hz), 4.67(2H,t,J=7.5Hz), 7.24–7.27(2H,m), 7.44(1H,t,J=7.7Hz), 7.70–7.79(2H,m), 7.85(1H,d,J=7.9Hz), 7.90(1H,s), 8.68–8.70(1H,m).

[1065] [製造例84-1-3] (3-(ピリジン-2-イル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイルクロリド

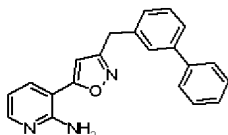
[1066] [化404]



製造例84-1-2に記載の2-(3-(2-ニトロエチル)-フェニル)-ピリジン(260mg、1.1mmol)とメタノール(4mL)の混合物に、室温でリチウムメトキシド(86mg、2.3mmol)を加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣に、塩化メチレン(6mL)とテトラヒドロフラン(3mL)の混合物を加え、反応混合物に-78℃でチタニウム(IV)クロリド(400 μ L、3.6mmol)を加え、0℃で60分間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却後、同温で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、次いで、水と酢酸エチルを加えた。反応混合物をセライトを用いてろ過し、ろ液の有機層を分離した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮することにより標記化合物(160mg)を粗体として得た。この化合物はさらに精製することなく次の反応に用いた。

[1067] [実施例85] 3-(3-ビフェニル-3-イルメチル-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1068] [化405]



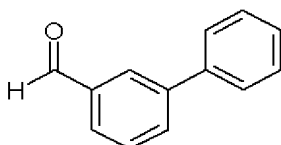
製造例85-1-3に記載のビフェニル-3-イル-アセトヒドロキシモイル クロリド(120mg)とテトラヒドロフラン(6mL)の混合物に、室温で製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(28mg、0.24mmol)とトリエチルアミン(200 μ L、1.4mmol)を加え、55℃で2.5時間攪拌した。反応混合物を室温とし、同温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=2:1)にて精製し、標記化合物(27mg、34%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.13(2H,s), 5.41(2H,brs), 6.28(1H,s), 6.70(1H,dd,J=4.9,7.7Hz), 7.27(1H,d,J=7.7Hz), 7.33-7.37(1H,m), 7.40-7.46(3H,m), 7.50(2H,d,J=6.8Hz), 7.56-7.59(2H,m), 7.70(1H,dd,J=1.8,7.7Hz), 8.13(1H,dd,J=1.7,4.9Hz).

出発物質ビフェニル-3-イル-アセトヒドロキシモイル クロリドは、以下の方法で合成した。

[1069] [製造例85-1-1] 3-フェニル-ベンズアルデヒド

[1070] [化406]

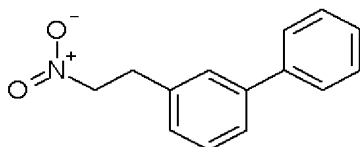


3-ブロモビフェニル(0.50mL、3.0mmol)とテトラヒドロフラン(8mL)の混合物に、窒素雰囲気下、 -78°C でn-ブチルリチウム(2.6mL、1.5M n-ヘキサン溶液、3.9mmol)を加え、同温で20分間攪拌した。同温で、反応混合物にN,N-ジメチルホルムアミド(0.35mL、4.5mmol)を加え、徐々に 0°C まで昇温した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=6:1)にて精製し、標記化合物(430mg、79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 7.38–7.42(1H,m), 7.46–7.50(2H,m), 7.60–7.64(3H,m), 7.86(2H,dd, $J=1.7,7.9\text{Hz}$), 8.11(1H,t, $J=1.8\text{Hz}$), 10.09(1H,s).

[1071] [製造例85-1-2] 3-(2-ニトロエチル)-ビフェニル

[1072] [化407]



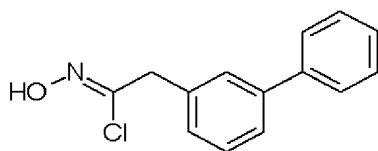
製造例85-1-1に記載の3-フェニル-ベンズアルデヒド(430mg、2.4mmol)と酢酸(7mL)の混合物にニトロメタン(0.95mL、18mmol)と酢酸アンモニウム(540mg、7.1mmol)を加え、 100°C で2.5時間攪拌した。反応混合物を室温とし、同温で反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。得られた残渣に、ジメチルスルホキシド(9.3mL)および酢酸(0.62mL)の混合物を加え、反応混合物に、

適宜冷却しながら室温で水素化ホウ素ナトリウム(140mg、3.8mmol)を加えた。反応混合物を同温で10分間攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=5:1)にて精製し、標記化合物(380mg、71%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.39(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.64–4.68(2H, m), 7.18–7.20(1H, m), 7.34–7.52(6H, m), 7.55–7.57(2H, m).

[1073] [製造例85-1-3] ビフェニル-3-イル-アセトヒドロキシモイル クロリド

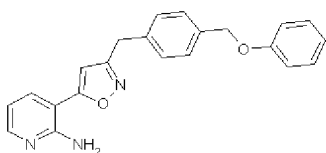
[1074] [化408]



製造例85-1-2に記載の3-(2-ニトロエチル)-ビフェニル(380mg、1.7mmol)とメタノール(6mL)の混合物に、室温でリチウムメトキシド(130mg、3.4mmol)を加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物を減圧下溶媒留去した。得られた残渣に、室温で塩化メチレン(7mL)とテトラヒドロフラン(3.5mL)の混合物を加え、反応混合物に -78°C でチタニウム(IV)クロリド($410\mu\text{L}$ 、3.7mmol)を加え、 0°C で60分間攪拌した。反応混合物を 0°C に冷却後、同温で水を加え、次いで、室温で酢酸エチルを加え、抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物(420mg)を粗体として得た。この化合物はさらに精製することなく次の反応に用いた。

[1075] [実施例86] 3-(3-(4-フェノキシメチル-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1076] [化409]



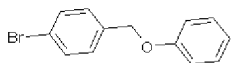
製造例86-1-5に記載の(4-フェノキシメチル-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライド(150mg、0.545mmol)と製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(41mg、0.348mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、トリエチルアミン(104 μ L、0.747mmol)を加え、50°Cで2時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1~2:1)で精製し、標記化合物(39mg、20%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.07(2H,s), 5.05(2H,s), 5.39(2H,brs), 6.25(1H,s), 6.70-6.73(1H,m), 6.95-6.98(3H,m), 7.29-7.32(4H,m), 7.41-7.43(2H,m), 7.69-7.72(1H,m), 8.13-8.15(1H,m).

出発物質(4-フェノキシメチル-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライドは以下の方法で合成した。

[1077] [製造例86-1-1] 1-ブロモ-4-フェノキシメチル-ベンゼン

[1078] [化410]

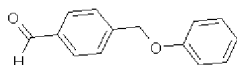


4-ブロモベンジル ブロマイド(5g、20mmol)とフェノール(2.26g、24mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(50mL)に、炭酸カリウム(8.29g、60mmol)を加えた。その混合物を室温で1時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1)で精製し、標記化合物(4.69g、89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.02(2H,s), 6.94-6.99(3H,m), 7.27-7.33(4H,m), 7.49-7.52(2H,m).

[1079] [製造例86-1-2] 4-フェノキシメチル-ベンズアルデヒド

[1080] [化411]

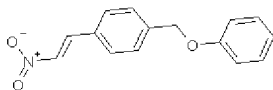


製造例86-1-1に記載の1-ブロモ-4-フェノキシメチル-ベンゼン(4.69g、17.8mmol)のテトラヒドロフラン溶液(50mL)に、-78℃でn-ブチルリチウム(16.8mL、1.59Mヘキサン溶液、26.7mmol)を滴下した。-78℃で40分間撹拌した後、その混合物にN-ホルミルモリフォリン(2.25g、19.6mmol)を加え、さらにその温度で30分間撹拌した。その混合物をジエチルエーテルと水に分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(3.8g)を得た。この化合物は精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.16(2H,s), 6.96-6.99(3H,m), 7.29-7.33(2H,m), 7.60-7.62(2H,m), 7.90-7.92(2H,m), 10.0(1H,s).

[1081] [製造例86-1-3] 1-((E)-2-ニトロビニル)-4-フェノキシメチル-ベンゼン

[1082] [化412]

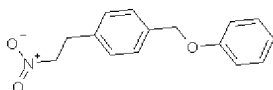


製造例86-1-2に記載の4-フェノキシメチル-ベンズアルデヒド(3.8g、17.8mmol)、ニトロメタン(4.79mL、89mmol)、酢酸アンモニウム(2.74g、35.6mmol)そして酢酸(38mL)の混合物を100℃で3時間撹拌した。その混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した。その有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(4.1g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.13(2H,s), 6.96-7.01(4H,m), 7.29-7.33(2H,m), 7.52-7.62(4H,m), 8.00-8.03(1H,m).

[1083] [製造例86-1-4] 1-(2-ニトロエチル)-4-フェノキシメチル-ベンゼン

[1084] [化413]



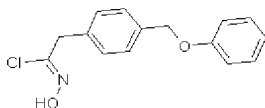
製造例86-1-3に記載の1-((E)-2-ニトロビニル)-4-フェノキシメチル

—ベンゼン(4.1g、16.2mmol)の酢酸(4.1mL)とジメチルスルホキシド(70mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(981mg、25.9mmol)を適宜冷却しながら室温で加えた。その混合物を室温で1時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1)で精製し、標記化合物(2.11g、51%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.21–3.24(2H,m), 4.83–4.87(2H,m), 5.06(2H,s), 6.91–6.95(1H,m), 6.98–7.01(2H,m), 7.27–7.31(4H,m), 7.38–7.40(2H,m).

[1085] [製造例86-1-5] (4-フェノキシメチル-フェニル)-アセトヒドロキシモイルクロライド

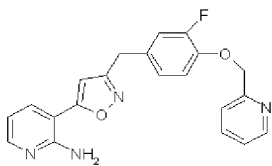
[1086] [化414]



製造例86-1-4に記載の1-(2-ニトロ-エチル)-4-フェノキシメチル-ベンゼン(1g、3.89mmol)のメタノール溶液(12mL)にリチウムメトキシド(295mg、7.78mmol)を加えた。その混合物を1時間室温で攪拌した。その混合物を減圧下濃縮し、残渣中の水をトルエンで共沸し、その残渣を塩化メチレン(16mL)とテトラヒドロフラン(8mL)で希釈した。−78℃に冷却した後、その懸濁液に四塩化チタン(IV)(940 μ L、8.56mmol)を滴下した。その混合物を室温で1.5時間攪拌した。その混合物を−78℃まで冷却し、酢酸エチルと氷水に分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(1g)を得た。この化合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

[1087] [実施例87] 3-(3-(3-フルオロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1088] [化415]



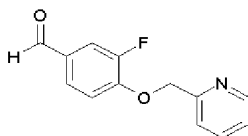
窒素雰囲気下、製造例87-1-3に記載の2-(2-フルオロ-4-(2-ニトロエチル)-フェノキシ)ピリジン(500mg、1.81mmol)のメタノール(20.0mL)溶液に、室温でリチウムメトキシド(137mg、3.61mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下溶媒留去し、残渣に無水ジクロロメタン(15.0mL)と無水テトラヒドロフラン(7.00mL)を加えた。ドライアイス-エタノールバス下(-78℃)で反応混合物にチタニウム(IV)クロリド(656 μ L、5.97mmol)を滴下し、その後室温で30分間攪拌した。氷冷下(0℃)、反応混合物に重曹水、酢酸エチルを加え、セライトを用いてろ過した。ろ液の有機層を酢酸エチルで抽出し、その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し粗生成物(300mg)を得た。この粗生成物(150mg)、製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(30.0mg、0.254mmol)のテトラヒドロフラン(5.00mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(106 μ L、0.762mmol)を加え、50℃で30分間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:1)で精製し、さらに、混合物を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いたにて精製し、標記化合物(6.9mg、4.49%)をジトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 377.15(MH⁺)

出発物質2-(2-フルオロ-4-(2-ニトロエチル)-フェノキシ)ピリジンは以下の方法で合成した。

[1089] [製造例87-1-1]3-フルオロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンズアルデヒド

[1090] [化416]

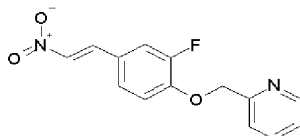


窒素雰囲気下、2-(ヒドロキシメチル)-ピリジン(3.00g、27.5mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(40.0mL)溶液に、0℃で水素化ナトリウム(1.00g、25.0mmol、60% in oil)を加え、室温で20分間攪拌した。その後、0℃で3,4-ジフルオロベンズアルデヒド(4.69g、33.0mmol)を加え、室温で20分間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:1→2:1)で精製し、標記化合物(2.90g、45.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.36(2H,s), 7.15(1H,t,J=8.0Hz), 7.26–7.29(1H,m), 7.55–7.67(3H,m), 7.74–7.78(1H,m), 8.61–8.63(1H,m), 9.86–9.87(1H,m).

[1091] [製造例87-1-2] 2-(2-フルオロ-4-((E)-2-ニトロビニル)-フェノキシメチル)-ピリジン

[1092] [化417]

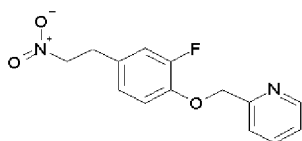


窒素雰囲気下、製造例87-1-1に記載の3-フルオロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンズアルデヒド(2.80g、12.1mmol)の酢酸(25.0mL)溶液に、室温でニトロメタン(3.69g、60.5mmol)、酢酸アンモニウム(1.87g、24.2mmol)を加え、110℃で2時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物(3.00g)を粗体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 5.35(2H,s), 7.34–7.40(2H,s), 7.54–6.84(1H,d,J=8.0Hz), 7.67(1H,d,J=8.0Hz), 7.85–7.92(2H,m), 8.09(1H,d,J=13.4Hz), 8.19(1H,d,J=13.4Hz), 8.60(1H,d,J=4.0Hz).

[1093] [製造例87-1-3]2-(2-フルオロ-4-(2-ニトロ-エチル)-フェノキシメチル)ピリジン

[1094] [化418]

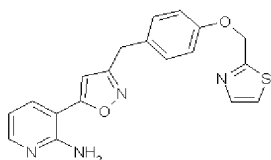


窒素雰囲気下、製造例87-1-2に記載の2-(2-フルオロ-4-((E)-2-ニトロ-ビニル)-フェノキシメチル)-ピリジン(3.00g、10.9mmol)、酢酸(3.00mL)のジメチルスルホキシド(30.0mL)溶液に、適宜冷却しながら室温で水素化ホウ素ナトリウム(660mg、17.4mmol)を加え、室温で20分間攪拌した。その後、適宜冷却しながら室温で水を滴下した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン-酢酸エチル-ヘプタン系で結晶化させて、ろ取り標記化合物(1.50g、49.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.18(2H,t,J=6.8Hz), 4.84(2H,t,J=6.8Hz), 5.50(2H,s), 7.06-7.08(2H,m), 7.28-7.31(1H,m), 7.65-7.69(1H,m), 7.88(1H,d,J=8.0Hz), 8.23-8.27(1H,m), 8.76(1H,J=5.6Hz).

[1095] [実施例88]3-(3-(4-(チアゾール-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1096] [化419]



製造例5-1-1に記載の4-(5-(2-アミノ-ピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(50.0mg、0.19mmol)にテトラヒドロフラン(3mL)と5N 水酸化ナトリウム水溶液(37.3 μ L、0.19mmol)を加え、1分間超音波を照射した。次いで、反応溶液を減圧下濃縮し白色固体を得た。その固体とN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)の懸濁液に、製造例88-1-2に記載の2-クロロメチル

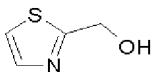
ーチアゾール(29.8mg、0.22mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液を加え、60℃で1時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)で精製して、標記化合物(53.0mg、78%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.97(2H,s), 5.42(2H,s), 6.25(2H,brs), 6.68–6.71(1H,m), 6.79(1H,s), 7.03(2H,d,J=8.8Hz), 7.27(2H,d,J=8.8Hz), 7.77(1H,d,J=3.2Hz), 7.83(1H,d,J=3.2Hz), 7.85–7.88(1H,m), 8.08(1H,dd,J=2.0,4.8Hz)

出発物質2-クロロメチルーチアゾールは以下の方法で合成した。

[1097] [製造例88-1-1] チアゾール-2-イル-メタノール

[1098] [化420]

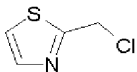


2-ホルミルチアゾール(300mg、2.65mmol)とメタノール(30mL)の混合物に、0℃にて、水素化ホウ素ナトリウム(201.0mg、5.30mmol)を加え、室温にて1時間攪拌した。この反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジエチルエーテル)で精製し、標記化合物(251.2mg、82%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.74(2H,d,J=6.0Hz), 6.04(1H,t,J=6.0Hz), 7.63–7.65(1H,m), 7.73–7.75(1H,m).

[1099] [製造例88-1-2] 2-クロロメチルーチアゾール

[1100] [化421]



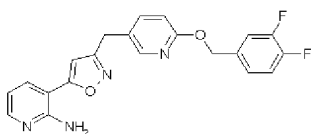
製造例88-1-1に記載のチアゾール-2-イル-メタノール(251mg、2.18m

mol)とジクロロメタン(10mL)との混合物に、室温にて、塩化チオニル($191 \mu\text{L}$ 、 2.62mmol)を加え30分攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(220.5mg 、 76%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): $5.11(2\text{H}, \text{s})$, $7.81-7.83(2\text{H}, \text{m})$.

[1101] [実施例89] 3-(3-(6-(3,4-ジフルオロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1102] [化422]



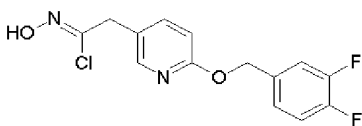
製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(40mg 、 0.34mmol)と製造例89-1-1に記載の(6-(3,4-ジフルオロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(210mg 、 0.68mmol)を用いて実施例3と同様の手法により標記化合物(23mg 、 17%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): $4.01(2\text{H}, \text{s})$, $5.32(2\text{H}, \text{s})$, $6.27(2\text{H}, \text{brs})$, $6.70(1\text{H}, \text{ddd}, J=2.0, 4.8, 8.0\text{Hz})$, $6.83(1\text{H}, \text{d}, J=2.0\text{Hz})$, $6.88(1\text{H}, \text{d}, J=8.8\text{Hz})$, $7.28-7.34(1\text{H}, \text{m})$, $7.39-7.48(1\text{H}, \text{m})$, $7.49-7.56(1\text{H}, \text{m})$, $7.68-7.73(1\text{H}, \text{m})$, $7.85-7.89(1\text{H}, \text{m})$, $8.08-8.12(1\text{H}, \text{m})$, $8.17(1\text{H}, \text{s})$.

出発原料の(6-(3,4-ジフルオロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリドは以下の方法で合成した。

[1103] [製造例89-1-1] (6-(3,4-ジフルオロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリド

[1104] [化423]

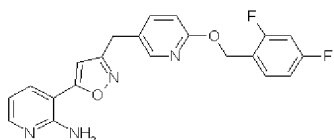


3, 4-ジフルオロ-ベンジルアルコールを用い、製造例12-1-1から製造例12-1-5と同様の手法により標記化合物(810mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.80(2H,s), 5.32(2H,s), 6.89(1H,d,J=8.0Hz), 7.29-7.34(1H,m), 7.40-7.49(1H,m), 7.50-7.57(1H,m), 7.62(1H,d,J=8.0Hz), 8.08(1H,s), 11.76(1H,s).

[1105] [実施例90] 3-(3-(6-(2, 4-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1106] [化424]



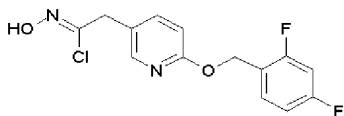
製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(40mg、0.34mmol)と製造例90-1-1に記載の(6-(2, 4-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(210mg、0.68mmol)を用いて実施例3と同様の手法により標記化合物(45mg、34%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.01(2H,s), 5.34(2H,s), 6.27(2H,brs), 6.70(1H,dd,J=4.8,8.0Hz), 6.84(1H,s), 6.85(1H,d,J=8.0Hz), 7.08-7.14(1H,m), 7.26-7.33(1H,m), 7.57-7.64(1H,m), 7.69(1H,dd,J=2.4,8.0Hz), 7.87(1H,dd,J=2.0,8.0Hz), 8.09(1H,dd,J=2.0,4.8Hz), 8.18(1H,d,J=2.4Hz).

出発原料の(6-(2, 4-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリドは以下の方法で合成した。

[1107] [製造例90-1-1] (6-(2, 4-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリド

[1108] [化425]



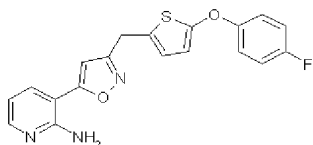
2, 4-ジフルオロ-ベンジルアルコールを用い、製造例12-1-1から製造例12

—1—5と同様の手法により標記化合物(600mg)を得た。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.80(2H,s), 5.34(2H,s), 6.86(1H,d,J=8.0Hz), 7.08–7.14(1H,m), 7.26–7.33(1H,m), 7.58(2H,m), 8.09(1H,s), 11.75(1H,s).

[1109] [実施例91] 3-(3-(5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1110] [化426]



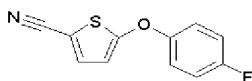
製造例91-1-4に記載の(5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(250mg、0.875mmol)と製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(50.0mg、0.423mmol)のテトラヒドロフラン(5.00mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(177 μL 、1.27mmol)を加え、60°Cで30分間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:2→1:1)で精製し、標記化合物(11.2mg、7.21%)を得た。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.17(2H,s), 6.28(2H,brs), 6.53(1H,d,J=4.0Hz), 6.69–6.73(1H,m), 6.78(1H,d,J=4.0Hz), 6.88(1H,s), 7.13–7.17(2H,m), 7.20–7.25(2H,m), 7.88–7.91(1H,m), 8.09–8.11(1H,m).

出発物質(5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリドは以下の方法で合成した。

[1111] [製造例91-1-1] 5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-カルボニトリル

[1112] [化427]

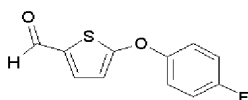


窒素雰囲気下、5-ニトロ-2-チオフエンカルボニトリル(5.00g、32.4mmol)のジメチルスルホキシド(100mL)溶液に、4-フルオロフェノール(5.45g、48.6mmol)、炭酸カリウム(11.2g、81.0mmol)を加え、60℃で16時間攪拌した。反応溶液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:10→1:5)で精製し、標記化合物(6.10g、85.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 6.40(1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 7.07–7.16(4H, m), 7.36(1H, d, $J=4.4\text{Hz}$).

[1113] [製造例91-1-2] 5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-カルバルデヒド

[1114] [化428]

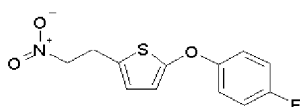


窒素雰囲気下、製造例91-1-1に記載の5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフエン-2-カルボニトリル(6.10g、27.8mmol)のテトラヒドロフラン(150mL)溶液に、ドライアイス-エタノールバス下(-78℃)で水素化ジイソブチルアルミニウム(0.97M n-ヘキサン溶液、43.0mL、41.7mmol)を滴下し、その後、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:5)で精製し、標記化合物(3.4g、55.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 6.48–6.49(1H, m), 7.08–7.12(2H, m), 7.16–7.19(2H, m), 7.52–7.54(1H, m), 9.71(1H, s).

[1115] [製造例91-1-3] 2-(4-フルオロフェノキシ)-5-(2-ニトロエチル)-チオフエン

[1116] [化429]



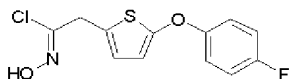
窒素雰囲気下、製造例91-1-2に記載の5-(4-フルオロフェノキシ)-チオ

フェン-2-カルバルデヒド(2.60g、11.7mmol)の酢酸(20.0mL)溶液に、室温でニトロメタン(3.57g、58.5mmol)、酢酸アンモニウム(1.80g、23.4mmol)を加え、110℃で4時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し粗生成物として(3.00g)を得た。この粗生成物(3.00g)、酢酸(3.00mL)のジメチルスルホキシド(30.0mL)溶液に、適宜冷却しながら室温で水素化ホウ素ナトリウム(684mg、18.1mmol)を加え、室温で20分間攪拌した。その後、適宜冷却しながら室温で水を滴下した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:5)で精製し、標記化合物(1.38g、45.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.34(2H,t,J=6.8Hz), 4.82(2H,t,J=6.4Hz), 6.50(1H,d,J=3.6Hz), 6.69–6.71(1H,m), 7.12–7.16(2H,m), 7.21–7.26(2H,m).

[1117] [製造例91-1-4] (5-(4-フルオロフェノキシ)-チオフェン-2-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリド

[1118] [化430]



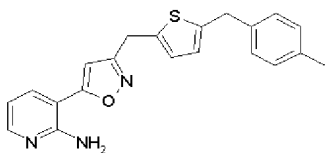
窒素雰囲気下、製造例91-1-3に記載の2-(4-フルオロフェノキシ)-5-(2-ニトロエチル)-チオフェン(500mg、1.87mmol)のメタノール(20.0mL)溶液に、室温でリチウムメトキシド(142mg、3.74mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に無水ジクロロメタン(10.0ml)と無水テトラヒドロフラン(5.00mL)を加えた。ドライアイス-エタノールバス下(−78℃)で反応混合物にチタニウム(IV)クロリド(514 μL 、4.68mmol)を滴下し、その後室温で30分間攪拌した。氷冷下(0℃)、反応混合物に水、酢酸エチル、テトラヒドロフランを加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮する

ことにより、標記化合物(500mg、93.6%)を粗生成物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.95(2H,s), 6.52(1H,d,J=4.0Hz), 6.76(1H,d,J=4.0Hz), 7.14–7.26(4H,m), 11.82(1H,s).

[1119] [実施例92] 3-(3-(5-(4-メチルベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1120] [化431]



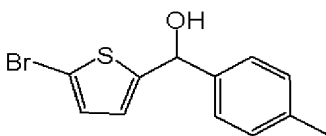
製造例92-1-5に記載の(5-(4-メチルベンジル)-5-チオフェン-2-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(250mg、0.894mmol)と製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(50.0mg、0.423mmol)のテトラヒドロフラン(5.00mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(177 μL 、1.27mmol)を加え、60℃で2時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:3→1:2)で精製し、標記化合物(27.7mg、18.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.26(3H,s), 4.02(2H,s), 4.15(2H,s), 6.26(2H,brs), 6.68–6.72(2H,m), 6.80–6.81(1H,m), 6.84(1H,s), 7.08–7.14(4H,m), 7.88(1H,dd,J=2.0,7.6Hz), 8.09(1H,dd,J=2.0,4.8Hz).

出発物質(5-(4-メチルベンジル)-5-チオフェン-2-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリドは以下の方法で合成した。

[1121] [製造例92-1-1](5-ブromo-チオフェン-2-イル)-p-トリル-メタノール

[1122] [化432]

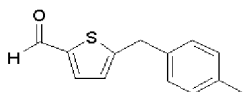


窒素雰囲気下、2, 5-ジブロモチオフェン(5.00g、19.6mmol)の無水テトラヒドロフラン(70.0mL)溶液に、ドライアイス-エタノールバス下(−78℃)でn-ブチルリチウム(2.55M n-ヘキサン溶液、7.69mL、19.6mmol)を滴下し、−78℃で20分間攪拌した。その後、p-トルアルデヒド(2.35g、19.6mmol)を滴下し、−78℃で10分間攪拌した。反応溶液を室温に戻し水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:5→1:1)で精製し、標記化合物(4.30g、77.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.34(3H,s), 2.62(1H,brs), 5.84(1H,d,J=4.0 Hz), 6.56–6.57(1H,m), 6.84(1H,d,J=4.0Hz), 7.15–7.17(2H,m), 7.25–7.27(2H,m).

[1123] [製造例92-1-2] 5-(4-メチルベンジル)-チオフェン-2-カルバルデヒド

[1124] [化433]



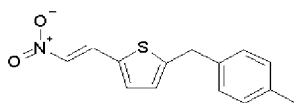
窒素雰囲気下、ヨウ化ナトリウム(11.4g、76.0mmol)のアセトニトリル(50.0mL)溶液に、室温でクロロトリメチルシラン(9.65mL、76.0mmol)を滴下し、室温で1.5時間攪拌した。反応溶液を−30℃に冷却し、製造例92-1-1に記載の(5-ブロモチオフェン-2-イル)-p-トリル-メタノール(4.30g、15.2mmol)のアセトニトリル(10.0mL)溶液を滴下し、室温で1.5時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:10)で精製し、混合物として(4.30g)を得た。この混合物(2.30g)のテトラヒドロフラン(40.0mL)溶液に、ドライアイス-エタノールバス下(−78℃)でn-ブチルリチウム(1.57M n-ヘキサン溶液、6.03mL、9.47mmol)を滴下し、−78℃で10分間攪拌した。その後、−78℃でN,N-ジメチルホルムアミド(864 μ L、11.2mmol)を滴下し、−78℃で5分間攪拌した。反応溶液を室温に戻し水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:10)で精製し、標記化合物(1.05g、56.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.33(3H,s), 4.14(2H,s), 6.89(1H,d,J=3.6Hz), 7.13(4H,s), 7.59(1H,d,J=3.6Hz), 9.79(1H,s).

[1125] [製造例92-1-3] 2-(4-メチルベンジル)-5-((E)-2-ニトロビニル)-チオフェン

[1126] [化434]

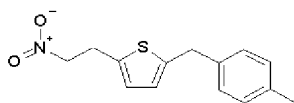


窒素雰囲気下、製造例91-1-2に記載の5-(4-メチルベンジル)-チオフェン-2-カルバルデヒド(1.05g、4.85mmol)の酢酸(10.0mL)溶液に、室温でニトロメタン(1.48g、24.3mmol)、酢酸アンモニウム(748mg、9.70mmol)を加え、110℃で4時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し標記化合物(1.20g)を粗生成物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.27(3H,s), 4.16(2H,s), 7.04(1H,d,J=3.6Hz), 7.14-7.18(4H,m), 7.66(1H,d,J=3.6Hz), 7.83(1H,d,J=13.2Hz), 8.27(1H,d,J=13.2Hz).

[1127] [製造例92-1-4] 2-(4-メチルベンジル)-5-(2-ニトロエチル)-チオフェン

[1128] [化435]



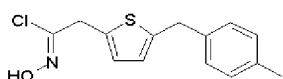
窒素雰囲気下、製造例92-1-3に記載の2-(4-メチルベンジル)-5-((E)-2-ニトロビニル)-チオフェン(1.20g、4.63mmol)、酢酸(1.20mL)のジメチルスルホキシド(20.0mL)溶液に、適宜冷却しながら室温で水素化ホウ素ナトリウム(280mg、7.41mmol)を加え、室温で20分間攪拌した。その後、適宜冷却しな

がら室温で水を滴下した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン－酢酸エチル－ヘプタン系で結晶化させて、ろ取り標記化合物(525mg、43.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.26(3H,s), 3.33(2H,t,J=6.4Hz), 4.01(2H,s), 4.78(2H,t,J=6.4Hz), 6.68–6.69(1H,m), 6.72–6.73(1H,m), 7.11(4H,s).

[1129] [製造例92-1-5] (5-(4-メチルベンジル)-チオフェン-2-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリド

[1130] [化436]

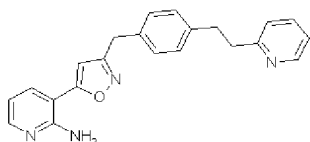


窒素雰囲気下、製造例92-1-4に記載の2-(4-メチルベンジル)-5-(2-ニトロエチル)-チオフェン(525mg、2.01mmol)のメタノール(20.0mL)溶液に、室温でリチウムメキシド(153mg、4.02mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に無水ジクロロメタン(20.0mL)と無水テトラヒドロフラン(10.0mL)を加えた。ドライアイス－エタノールバス下(−78℃)で反応混合物にチタニウム(IV)クロリド(582 μL 、5.30mmol)を滴下し、その後室温で30分間攪拌した。氷冷下(0℃)、反応混合物に水、酢酸エチル、テトラヒドロフランを加え、有機層を分離した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物(520mg、92.5%)を粗体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.26(3H,s), 3.93(2H,s), 4.02(2H,s), 6.71(1H,d,J=3.2Hz), 6.78(1H,d,J=3.2Hz), 7.09–7.15(4H,m), 11.76(1H,s).

[1131] [実施例93] 3-(3-(4-(2-ピリジン-2-イルエチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1132] [化437]



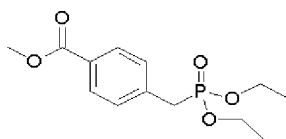
窒素雰囲気下、製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(39mg、0.33mmol)の無水テトラヒドロフラン(5mL)溶液に、室温で製造例93-1-8に記載の(4-(2-ピリジン-2-イル-エチル)フェニル)-アセトヒドロキシモイルクロリド塩酸塩(310mg、1.0mmol)を加えた。その後、トリエチルアミン(0.42mL、3.0mmol)を滴下し、60℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温で水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=3:7ついで4:6)で精製し、得られた粗生成物をさらにシリカゲル薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル)で再精製し標記化合物(21.2mg、18%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.00–3.16(4H,m), 4.02(2H,s), 5.42(2H,brs), 6.25(1H,s), 6.71(1H,dd,J=4.8,8.0Hz), 7.10–7.25(6H,m), 7.55–7.60(1H,m), 7.70 (1H,dd,J=2.0,8.0Hz), 8.13(1H,dd,J=2.0,4.8Hz), 8.56(1H,m).

出発物質(4-(2-ピリジン-2-イル-エチル)フェニル)-アセトヒドロキシモイルクロリド塩酸塩は以下の方法で合成した。

[1133] [製造例93-1-1]ジエチル 4-メトキシカルボニルベンジルホスホネート

[1134] [化438]

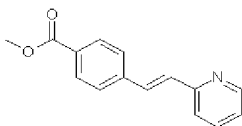


メチル 4-(ブロモメチル)ベンゾエート(50g、218mmol)とトリエチルホスファイト(43.5g、262mmol)を混合し、100℃で30分間攪拌し、さらに120℃で30分間攪拌した。反応液を減圧下(165–175℃、1mmHg)で蒸留し、標的化合物(58.6g、94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.24(6H,t,J=7.2Hz), 3.20(2H,d,J=22Hz), 3.91(3H,s), 3.98–4.18(4H,m), 7.38(2H,dd,J=2.4,8.4Hz), 7.99(2H,J=8.4Hz).

[1135] [製造例93-1-2]メチル 4-(2-ピリジン-2-イル-エチレニル)ベンゾエート

[1136] [化439]

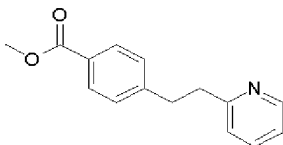


窒素雰囲気下、水素化ナトリウム(0.97g、24.2mmol、60% in oil)を無水テトラヒドロフラン(20mL)に懸濁し室温にて製造例93-1-1に記載のジエチル 4-メトキシカルボニルベンジルホスホネート(6.96g、24.2mmol)を加え、さらにメタノール(0.5mL)を加えた後室温で30分間攪拌した。その後、室温で2-ピリジンカルボキシアリデヒド(2g、18.7mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を氷冷下(0℃)で水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:9)で精製し、標記化合物(3.71g、83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.93(3H,s), 7.19(1H,dd,J=4.8,7.6Hz), 7.27(1H,d,J=16Hz), 7.41(1H,d,J=7.6Hz), 7.63(2H,d,J=8.8Hz), 7.66(1H,d,J=16Hz), 7.69(1H,t,J=8.0Hz), 8.05 (2H,d,J=8.8Hz), 8.63(1H,d,J=4.8Hz).

[1137] [製造例93-1-3]メチル 4-(2-ピリジン-2-イル-エチル)ベンゾエート

[1138] [化440]

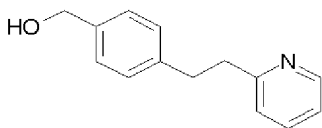


製造例93-1-2に記載のメチル 4-(2-ピリジン-2-イル-エチレニル)ベンゾエート(3.71g、15.5mmol)の無水テトラヒドロフラン(25mL)溶液に、10%パラジウム-炭素(50%含水物、1g)を加え窒素雰囲気下室温にて2時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物(3.71g、99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.11(4H,m), 3.90(3H,s), 7.04(1H,d,J=7.6Hz), 7.12(1H,dd,J=6.0,7.6Hz), 7.24(2H,d,J=8.4Hz), 7.55(1H,t,J=7.6Hz), 7.94(2H,d,J=8.4Hz), 8.56(1H,d,J=6.0Hz).

[1139] [製造例93-1-4]4-(2-ピリジン-2-イル-エチル)ベンジルアルコール

[1140] [化441]

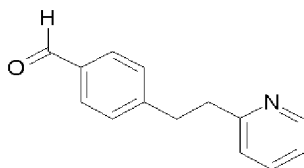


窒素雰囲気下、製造例93-1-3に記載のメチル 4-(2-ピリジン-2-イル-エチル)ベンゾエート(3.71g、15.4mmol)の無水テトラヒドロフラン(50mL)溶液に、ドライアイス-エタノールバス(-78℃)で冷却下、水素化ジイソブチルアルミニウム(0.97M トルエン溶液、39.7mL、38.5mmol)を加えた。30分攪拌したのち反応液に15%酒石酸カリウムナトリウム水溶液(100mL)を加え、室温にて30分攪拌した。酢酸エチル(100mL)を加えた後、有機層と水層を分離した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去し、標記化合物(3.16g、96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.79(1H, brs), 3.07(4H, m), 4.66(2H, s), 7.07(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.12(1H, dd, $J=6.0, 7.6\text{Hz}$), 7.19(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.28(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.57(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 8.56(1H, d, $J=6.0\text{Hz}$).

[1141] [製造例93-1-5]4-(2-ピリジン-2-イル-エチル)ベンズアルデヒド

[1142] [化442]



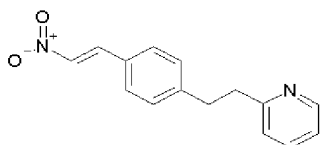
製造例93-1-4に記載の4-(2-ピリジン-2-イル-エチル)ベンジルアルコール(3.16g、14.8mmol)の酢酸エチル(100mL)溶液に、活性二酸化マンガン(45g、518mmol)を加え室温にて4時間攪拌した。反応液をセライトを通して吸引ろ過し、酢酸エチル(100mL)で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(2.57g、82%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.10-3.20(4H, m), 7.07(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.12(1H, dd, $J=6.0, 7.6\text{Hz}$), 7.34(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.57(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.79(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

0Hz), 8.56(1H,d,J=6.0Hz), 9.97(1H,s).

[1143] [製造例93-1-6] 4-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-((E)-2-ニトロ-ビニル)-ベンゼン

[1144] [化443]

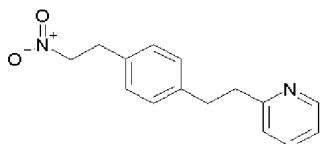


窒素雰囲気下、製造例93-1-5に記載の4-(2-ピリジン-2-イル-エチル)ベンズアルデヒド(2.57g、12.2mmol)の酢酸(30mL)溶液に、室温でニトロメタン(7.45g、122mmol)、酢酸アンモニウム(1.88g、24.4mmol)を加え、120℃で3時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去し、標記化合物(2.83g、91%)を粗体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.10-3.20(4H,m), 7.07(1H,d,J=7.6Hz), 7.12(1H,dd,J=6.0,7.6Hz), 7.26(2H,d,J=8.0Hz), 7.45(2H,d,J=8.0Hz), 7.56(1H,d,J=13.6Hz), 7.57(1H,t,J=7.6Hz), 7.98(1H,d,J=13.6Hz), 8.56(1H,d,J=6.0Hz).

[1145] [製造例93-1-7] 4-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-(2-ニトロ-エチル)-ベンゼン

[1146] [化444]



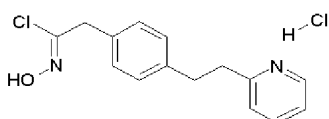
窒素雰囲気下、製造例93-1-6に記載の4-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-((E)-2-ニトロ-ビニル)-ベンゼン(2.83g、11.1mmol)、酢酸(3mL)のテトラヒドロフラン-ジメチルスルホキシド(1:1)混合溶液(100mL)に、適宜冷却しながら室温で水素化ホウ素ナトリウム(630mg、16.7mmol)を加え、室温で15分間攪拌した。適宜冷却しながら室温で、その反応溶液に水を滴下した。反応混合物を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:9ついで2:8)で精製し、標記化合物(2.11g、74%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.07(2H,t,J=7.6Hz), 3.29(2H,t,J=7.2Hz), 3.47(2H,t,J=7.6Hz), 4.60(2H,t,J=7.2Hz), 7.13(2H,d,J=8.0Hz), 7.19(2H,d,J=8.0Hz), 7.19(1H,d,J=7.6Hz), 7.30(1H,dd,J=6.0,7.6Hz), 7.78(1H,t,J=7.6Hz), 8.78(1H,d,J=7.6Hz).

[1147] [製造例93-1-8] (4-(2-ピリジン-2-イル-エチル)フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリド塩酸塩

[1148] [化445]

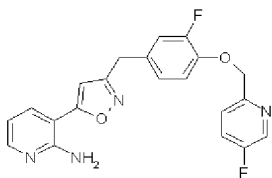


窒素雰囲気下、製造例93-1-7に記載の4-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-(2-ニトロ-エチル)-ベンゼン(1g、3.9mmol)のメタノール(30mL)溶液に、室温でリチウムメトキシド(296mg、7.8mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣に無水塩化メチレン(20mL)と無水テトラヒドロフラン(10mL)を加えた。ドライアイス-エタノールバス(-78°C)で冷却下、反応混合物にチタニウム(IV)クロリド(1Mジクロロメタン溶液、12.5mL、12.5mmol)を滴下し、0°Cで30分間攪拌した。氷冷下(0°C)、反応混合物に水、酢酸エチルを加えた後10%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和した。沈殿物を含む反応液をセライトを通して吸引ろ過し酢酸エチルで洗浄した。ろ液から有機層を分離した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後無水硫酸マグネシウムをろ過した。ろ液に4N 塩酸-酢酸エチル溶液(4mL)を加えた後その溶媒を減圧下留去し、標記化合物(324mg、100%)を粗体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.08(2H,t,J=7.6Hz), 3.32(2H,t,J=7.6Hz), 3.78(2H,s), 7.12-7.26(4H,m), 7.80-7.94(2H,m), 8.43(1H,m), 8.80(1H,m).

[1149] [実施例94] 3-(3-(3-フルオロ-4-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル-メトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イル-アミン

[1150] [化446]

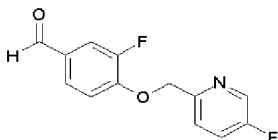


製造例94-1-3に記載の(3-フルオロ-4-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(170mg、0.554mmol)と製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(40.0mg、0.339mmol)のテトラヒドロフラン(5.00mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(142 μ L、1.02mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:3 \rightarrow 1:2)で精製し、標記化合物(18.0mg、13.5%)を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.98(2H,s), 5.23(2H,s), 6.27(2H,brs), 6.70(1H,dd,J=0.8,8.0Hz), 6.82(1H,s), 7.07(1H,d,J=8.0Hz), 7.18-7.26(2H,m), 7.61(1H,dd,J=0.8,8.4Hz), 7.76-7.81(1H,m), 7.86-7.88(1H,m), 8.09(1H,dd,J=1.6,4.8Hz), 8.58-8.59(1H,m).

出発物質(3-フルオロ-4-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリドは以下の方法で合成した。

[1151] [製造例94-1-1]3-フルオロ-4-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンズアルデヒド

[1152] [化447]



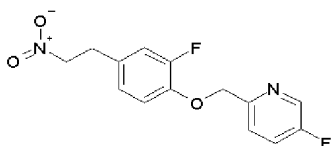
窒素雰囲気下、製造例41-1-1記載の(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-メタノール(760mg、5.98mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(20.0mL)溶液に、0°Cで水素化ナトリウム(239mg、5.98mmol、60% in oil)を加え、室温で10分間攪拌した。その後、室温で3,4-ジフルオロベンズアルデヒド(935mg、6.58mmol)

ol)を加え、室温で30分攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:3)で精製し、標記化合物(629 mg、42.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.33(2H,s), 7.15(1H,t,J=8.0Hz), 7.45–7.50(1H,m), 7.57–7.66(3H,m), 8.47(1H,d,J=3.2Hz), 9.87(1H,d,J=2.0Hz).

[1153] [製造例94-1-2]5-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-(2-ニトロエチル)-フェノキシメチル)-ピリジン

[1154] [化448]

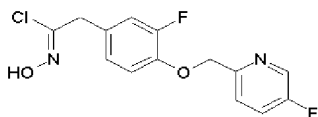


窒素雰囲気下、製造例94-1-1に記載の3-フルオロ-4-(5-フルオロピリジン-2-イルメトキシ)-ベンズアルデヒド(629mg、2.52mmol)の酢酸(8.00mL)溶液に、室温でニトロメタン(769mg、12.6mmol)、酢酸アンモニウム(388mg、5.04mmol)を加え、100℃で6時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し粗生成物として(736mg)を得た。この粗生成物(736mg)、酢酸(700 μL)のジメチルスルホキシド(10.0mL)溶液に、適宜冷却しながら室温で水素化ホウ素ナトリウム(153mg、4.03mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。その後、適宜冷却しながら室温で水を滴下した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:5)で精製し、標記化合物(341mg、46.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.16(2H,t,J=6.8Hz), 4.83(2H,t,J=6.8Hz), 5.22(2H,s), 7.01–7.03(1H,m), 7.16–7.24(2H,m), 7.59–7.63(1H,m), 7.77–7.82(1H,m), 8.59(1H,d,J=2.8Hz).

[1155] [製造例94-1-3] (3-フルオロ-4-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリド

[1156] [化449]

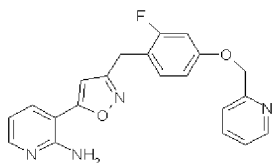


窒素雰囲気下、製造例94-1-2に記載の5-フルオロ-2-(2-フルオロ-4-(2-ニトロ-エチル)-フェノキシメチル)-ピリジン(341mg、1.16mmol)のメタノール(20.0mL)溶液に、室温でリチウムメトキシド(88.1mg、2.32mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に無水ジクロロメタン(20.0mL)と無水テトラヒドロフラン(10.0mL)を加えた。ドライアイス-エタノールバス下(-78℃)で反応混合物にチタニウム(IV)クロリド(408μL、3.71mmol)を滴下し、室温で60分間攪拌した。氷冷下(0℃)、反応混合物に水、酢酸エチル、テトラヒドロフランを加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物(340mg、93.7%)を粗体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.77(2H,s), 5.24(2H,s), 7.01-7.02(1H,m), 7.12-7.16(1H,m), 7.20-7.24(1H,m), 7.60-7.63(1H,m), 7.77-7.82(1H,m), 8.59(1H,d,J=2.8Hz), 11.74(1H,s).

[1157] [実施例95] 3-(3-(2-フルオロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1158] [化450]



窒素雰囲気下、製造例95-1-3に記載の2-(3-フルオロ-4-(2-ニトロ-エチル)-フェノキシメチル)-ピリジン(400mg、1.45mmol)のメタノール(20.0mL)溶液に、室温でリチウムメトキシド(110mg、2.90mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下溶媒留去し、残渣に無水ジクロロメタン(20.0mL)と

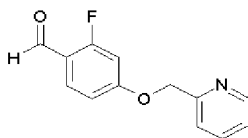
無水テトラヒドロフラン(10.0mL)を加えた。ドライアイス－エタノールバス下(−78℃)で反応混合物にチタニウム(IV)クロリド(510 μ L、4.64mmol)を滴下し、室温で60分間攪拌した。氷冷下(0℃)、反応混合物に水、酢酸エチル、テトラヒドロフランを加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し粗生成物(360mg)を得た。この粗生成物(180mg)と製造例1－2－3に記載の3－エチル－ピリジン－2－イルアミン(40.0mg、0.339mmol)のテトラヒドロフラン(5.00mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(142 μ L、1.02mmol)を加え、60℃で1時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘプタン＝1：3→1：2)で精製し、標記化合物(25.2mg、19.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.98(2H,s), 5.18(2H,s), 6.26(2H,brs), 6.68–6.71(1H,m), 6.77(1H,s), 6.86(1H,dd,J=2.4,8.4Hz), 6.95(1H,dd,J=2.4,12.0 Hz), 7.29–7.37(2H,m), 7.51(1H,d,J=8.0Hz), 7.82–7.88(2H,m), 8.08–8.09(1H,m), 8.57–8.59(1H,m).

出発物質2－(3－フルオロ－4－(2－ニトロ－エチル)－フェノキシメチル)－ピリジンは以下の方法で合成した。

[1159] [製造例95－1－1]2－フルオロ－4－(ピリジン－2－イルメトキシ)－ベンズアルデヒド

[1160] [化451]



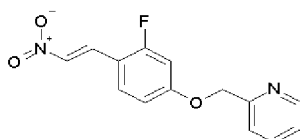
窒素雰囲気下、2－フルオロ－4－ヒドロキシ－ベンズアルデヒド(1.60g、11.4mmol)、N,N－ジメチルホルムアミド(10.0mL)溶液に、0℃で水素化ナトリウム(547mg、13.7mmol、60% in oil)を加え、室温で30分間攪拌した。その後、室温

で2-ピコリルクロリド(2.80g、17.1mmol)を加え、70℃で1時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:3)で精製し、標記化合物(1.07g、40.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.27(2H,s), 6.74–6.77(1H,m), 6.87–6.90(1H,m), 7.26–7.29(1H,m), 7.47–7.49(1H,m), 7.73–7.85(2H,m), 8.62–8.64(1H,m), 10.21(1H,s).

[1161] [製造例95-1-2] 2-(3-フルオロ-4-((E)-2-ニトロビニル)-フェノキシメチル)-ピリジン

[1162] [化452]

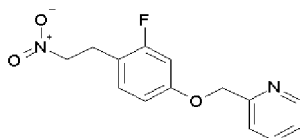


窒素雰囲気下、製造例95-1-1に記載の2-フルオロ-4-(ピリジン-2-イルメキシ)-ベンズアルデヒド(1.07g、4.63mmol)の酢酸(15.0mL)溶液に、室温でニトロメタン(1.41g、23.2mmol)、酢酸アンモニウム(714mg、9.26mmol)を加え、100℃で2時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物(1.20g)を粗体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 5.30(2H,s), 7.02–7.05(1H,m), 7.14–7.18(1H,m), 7.36–7.39(1H,m), 7.54(1H,d,J=7.6Hz), 7.85–7.89(1H,m), 7.93(1H,t,J=8.8Hz), 8.06(2H,s), 8.59–8.61(1H,m).

[1163] [製造例95-1-3] 2-(3-フルオロ-4-(2-ニトロエチル)-フェノキシメチル)-ピリジン

[1164] [化453]

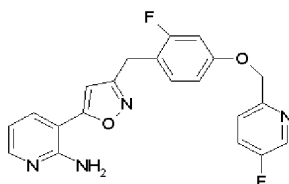


窒素雰囲気下、製造例95-1-2に記載の2-(3-フルオロ-4-((E)-2-ニトロ-ビニル)-フェノキシメチル)-ピリジン(1.20g)、酢酸(1.00mL)のジメチルスルホキシド(20.0mL)溶液に、適宜冷却しながら室温で水素化ホウ素ナトリウム(249mg、6.57mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。その後、適宜冷却しながら室温で水を滴下した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し、酢酸エチル-ヘプタン系で結晶化させ、ろ取することで、標記化合物(614mg、50.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.21(2H,t,J=7.2Hz), 4.79(2H,t,J=7.2Hz), 5.46(2H,s), 6.82(1H,dd,J=2.4,8.4Hz), 6.92(1H,dd,J=2.4,8.4Hz), 7.32(1H,t,J=8.8Hz), 7.66(1H,t,J=6.4Hz), 7.87(1H,d,J=8.0Hz), 8.21-8.25(1H,m), 8.76(1H,d,J=5.6Hz).

[1165] [実施例96] 3-(3-(2-フルオロ-4-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1166] [化454]



製造例96-1-4に記載の(2-フルオロ-4-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(170mg、0.554mmol)と製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(40.0mg、0.339mmol)のテトラヒドロフラン(5.00mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(142 μ L、1.02mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:3→1:2)で精製し、標記化合物(32.0mg、23.9%)を得た。

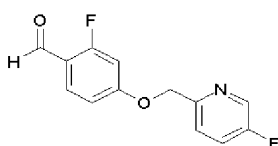
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.99(2H,s), 5.18(2H,s), 6.26(2H,brs), 6.68-6.71(1H,m), 6.77(1H,s), 6.86(1H,dd,J=2.4,8.4Hz), 6.96(1H,dd,J=2.4,12.0

Hz), 7.31(1H,t,J=8.8Hz), 7.61(1H,dd,J=4.8,8.8Hz), 7.78(1H,ddd,J=2.8,8.4,17.2Hz), 7.87(1H,dd,J=1.6,7.6Hz), 8.08(1H,dd,J=1.6,7.6Hz), 8.59(1H,d,J=2.8Hz).

出発物質(2-フルオロ-4-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリドは以下の方法で合成した。

[1167] [製造例96-1-1]2-フルオロ-4-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンズアルデヒド

[1168] [化455]

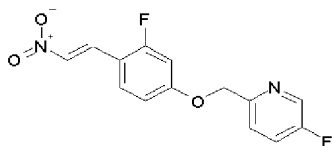


窒素雰囲気下、2-フルオロ-4-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド(1.48g、10.2mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(20.0mL)溶液に、0℃で水素化ナトリウム(411mg、10.3mmol、60% in oil)を加え、室温で20分間攪拌した。その後、室温で製造例41-1-2記載の2-クロロメチル-5-フルオロ-ピリジン(1.20g、8.56mmol)を加え、80℃で30分攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:5→1:2)で精製し、標記化合物(901mg、42.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.24(2H,s), 6.73–6.77(1H,m), 6.87–6.89(1H,m), 7.46–7.51(2H,m), 7.84(1H,t,J=8.4Hz), 8.48(1H,d,J=2.8Hz), 10.22(1H,s).

[1169] [製造例96-1-2]5-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-((E)-2-ニトロ-ビニル)-フェノキシメチル)-ピリジン

[1170] [化456]



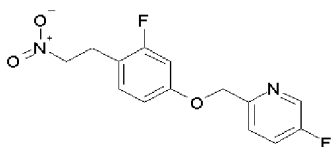
窒素雰囲気下、製造例96-1-1に記載の2-フルオロ-4-(5-フルオロ-ピリ

ジーン-2-イルメトキシ)-ベンズアルデヒド(901mg、3.62mmol)の酢酸(20.0mL)溶液に、室温でニトロメタン(1.10g、18.1mmol)、酢酸アンモニウム(558mg、7.24mmol)を加え、110℃で2時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物(1.00g)を粗体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.30(2H,s), 7.04(1H,dd,J=2.4,8.8Hz), 7.17(1H,dd,J=2.4,7.2Hz), 7.63-7.66(1H,m), 7.78-7.83(1H,m), 7.93(1H,d,J=8.4Hz), 8.06(2H,s), 8.61(1H,d,J=2.8Hz).

[1171] [製造例96-1-3]5-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(2-ニトロ-エチル)-フェノキシメチル)-ピリジン

[1172] [化457]

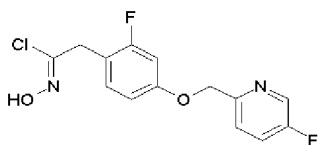


窒素雰囲気下、製造例96-1-2に記載の5-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-((E)-2-ニトロ-ビニル)-フェノキシメチル)-ピリジン(1.00g、3.42mmol)、酢酸(1.00mL)のジメチルスルホキシド(20.0mL)-テトラヒドロフラン(5.00mL)溶液に、適宜冷却しながら室温で水素化ホウ素ナトリウム(207mg、5.47mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。その後、適宜冷却しながら室温で水を滴下した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル:ヘプタン系で結晶化させ、ろ取り標記化合物(346mg、34.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.20(2H,t,J=6.8Hz), 4.79(2H,t,J=6.8Hz), 5.17(2H,s), 6.84(1H,dd,J=2.4,8.4Hz), 6.94(1H,dd,J=2.4,12.0Hz), 7.27(1H,t,J=8.8Hz), 7.61(1H,dd,J=4.4,8.8Hz), 8.78(1H,ddd,J=2.8,8.8,17.6Hz), 8.58-8.59(1H,m).

[1173] [製造例96-1-4] (2-フルオロ-4-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリド

[1174] [化458]

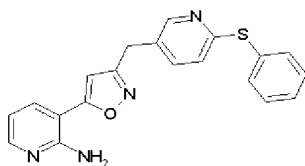


窒素雰囲気下、製造例96-1-3に記載の5-フルオロ-2-(3-フルオロ-4-(2-ニトロエチル)-フェノキシメチル)-ピリジン(346mg、1.18mmol)のメタノール(20.0mL)溶液に、室温でリチウムメトキシド(89.6mg、2.36mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に無水ジクロロメタン(20.0mL)と無水テトラヒドロフラン(10.0mL)を加えた。ドライアイス-エタノールバス下(-78℃)で反応混合物にチタニウム(IV)クロリド(584μL、5.30mmol)を滴下し、室温で60分間攪拌した。氷冷下(0℃)、反応混合物に水、酢酸エチル、テトラヒドロフランを加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し標記化合物(300mg、81.3%)を粗体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.79(2H,s), 5.19(2H,s), 6.87(1H,dd,J=2.4,8.4Hz), 6.95(1H,dd,J=2.8,12.0Hz), 7.26(1H,t,J=8.8Hz), 7.62(1H,dd,J=4.4,8.8Hz), 7.78(1H,ddd,J=3.2,8.8,13.6Hz), 8.59(1H,dd,J=0.4,2.8Hz), 11.72(1H,s).

[1175] [実施例97] 3-(3-(6-フェニルスルファニル-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1176] [化459]



製造例97-1-4に記載の(6-フェニルスルファニル-ピリジン-3-イル)-アセトヒドロキシモイル クロライド(149mg、0.54mmol)と製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(15mg、0.13mmol)のテトラヒドロフラン(5mL

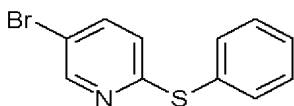
)溶液にトリエチルアミン(80 μ L、0.57mmol)を加え、窒素雰囲気下、50°Cで4時間攪拌した。その反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)にて精製し、更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)にて精製し、標記化合物(11mg、23%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.99 (2H,s), 5.39(2H,s), 6.24(1H,s), 7.72(1H,dd,J=4.8,7.7Hz), 6.87(1H,d,J=8.2Hz), 7.38(1H,dd,J=2.4,8.2Hz), 7.40–7.43(3H,m), 7.58–7.60(2H,m), 7.70(1H,dd,J=1.8,7.7Hz), 8.15(1H,dd,J=1.8,4.8Hz), 8.40(1H,d,J=2.4Hz).

出発物質(6-フェニルスルファニル-ピリジン-3-イル)-アセトヒドロキシモイルクロライドは、以下の方法で合成した。

[1177] [製造例97-1-1] 5-ブロモ-2-フェニルスルファニル-ピリジン

[1178] [化460]

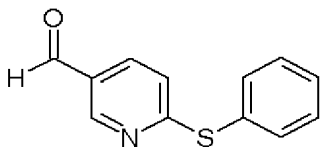


チオフェノール(1.02g、9.28mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)溶液に水素化ナトリウム(446mg、9.28mmol、50% in oil)を加え、室温で15分間攪拌した。次に、その混合物に2,5-ジブロモピリジン(2.00g、8.44mmol)を加え、室温で35分間攪拌し、さらに55°Cで45分間攪拌した。その反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1)にて精製し、標記化合物(2.24g、定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 6.78(1H,dd,J=0.73,8.4Hz), 7.42–7.45(3H,m), 7.56–7.60(3H,m), 8.47(1H,dd,J=0.73,2.6Hz).

[1179] [製造例97-1-2] 6-フェニルスルファニル-ピリジン-3-カルバルデヒド

[1180] [化461]

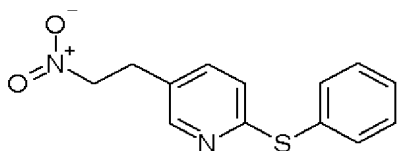


製造例97-1-1に記載の5-ブロモ-2-フェニルスルファニル-ピリジン(2.24g、8.42mmol)のテトラヒドロフラン(40mL)溶液に、窒素雰囲気下、 -78°C でn-ブチルリチウム(6.35mL、1.6Mヘキサン溶液、10.1mmol)を加え、 -78°C で45分間攪拌した。次に、その反応混合物にN,N-ジメチルホルムアミド(848 μL 、10.9mmol)を加え、室温まで昇温させながら35分間攪拌した。その反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、標記化合物(583mg、32%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 6.94(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.48–7.52(3H, m), 7.62–7.65(2H, m), 7.89(1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$), 8.82(1H, dd, $J=0.73, 2.2\text{Hz}$), 9.98(1H, s).

[1181] [製造例97-1-3] 5-(2-ニトロ-エチル)-2-フェニルスルファニル-ピリジン

[1182] [化462]



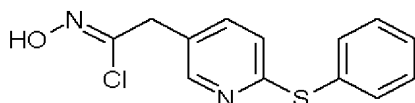
製造例97-1-2に記載の6-フェニルスルファニル-ピリジン-3-カルバルデヒド(583mg、2.71mmol)の酢酸(10mL)溶液にニトロメタン(734 μL 、13.6mmol)と酢酸アンモニウム(418mg、5.42mmol)を加え、窒素雰囲気下、 100°C で4時間35分攪拌した。その反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。その残渣のジメチルスルホキシド(10mL)と酢酸(1mL)との溶液に水素化ホウ素ナトリウム(205mg、5.42mmol)を加え、室温で55分間攪拌した。反応混合物に、適宜冷却しながら室温で炭酸水素ナトリウムと水を加え

、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、水とび飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝1：1）にて精製し、標記化合物（212mg、30%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.27(2H,t,J=6.6Hz), 4.60(2H,t,J=6.6Hz), 6.71(1H,d,J=8.6Hz), 7.39(1H,d,J=8.4Hz), 7.50–7.58(3H,m), 7.62–7.64(2H,m), 8.57(1H,s).

[1183] [製造例97-1-4] (6-フェニルスルファニル-ピリジン-3-イル) -アセトヒドロキシモイル クロライド

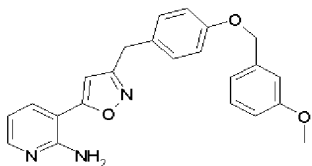
[1184] [化463]



製造例97-1-3に記載の5-(2-ニトロエチル)-2-フェニルスルファニル-ピリジン（212mg、0.814mmol）のメタノール（5mL）溶液にリチウムメトキサイド（62mg、1.6mmol）を加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。その残渣のテトラヒドロフラン（3mL）と塩化メチレン（3mL）の懸濁液に、窒素雰囲気下、 -78°C で四塩化チタン（IV）（ $197\mu\text{L}$ 、1.8mmol）を加え、 0°C で1時間30分攪拌した。更にその混合物を室温で50分間攪拌した後、反応混合物に 0°C で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物（249mg、定量的）を得た。この化合物は、これ以上精製することなく次の反応に用いた。

[1185] [実施例98] 3-(3-(4-(3-メトキシベンジルオキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1186] [化464]



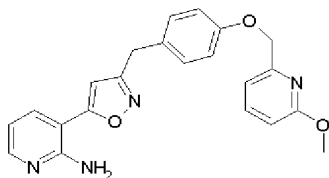
製造例5-1-1に記載の4-(5-(2-アミノピリジン-3-イル)-イソキサゾール-

ルー3-イルメチル)ーフェノール(30mg、0.11mmol)にテトラヒドロフラン(3mL)と5N 水酸化ナトリウム水溶液(22.4 μ L、0.11mmol)を加え、1分間超音波を照射した。次いで、反応溶液を減圧下濃縮し白色固体を得た。その固体とN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)の懸濁液に、3-メトキシベンジルクロリド(21.0mg、0.13mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液を加え、60°Cで12時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)で精製して、標記化合物(35.1mg、81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.75(3H,s), 3.95(2H,s), 5.05(2H,s), 6.25(2H,brs), 6.67–6.71(1H,m), 6.78(1H,s), 6.86–6.90(1H,m), 6.96(2H,d,J=8.4 Hz), 6.97–7.00(2H,m), 7.24(2H,d,J=8.8Hz), 7.29(1H,t,J=8.0Hz), 7.85–7.88(1H,m), 8.07–8.10(1H,m).

[1187] [実施例99] 3-(3-(4-(6-メトキシ-ピリジン-2-イルメトキシ)ーベンジル)ーイソキサゾール-5-イル)ーピリジン-2-イルアミン

[1188] [化465]



製造例5-1-1に記載の4-(5-(2-アミノ-ピリジン-3-イル)ーイソキサゾール-3-イルメチル)ーフェノール(30mg、0.11mmol)にテトラヒドロフラン(3mL)と5N 水酸化ナトリウム水溶液(22.4 μ L、0.11mmol)を加え、1分間超音波を照射した。次いで、反応溶液を減圧下濃縮し白色固体を得た。その固体とN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)の懸濁液に、製造例99-1-2に記載の2-クロロメチルー6-メトキシ-ピリジン(21.2mg、0.13mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液を加え、60°Cで12時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲル

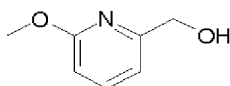
カラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝１：１）で精製して、標記化合物（３６．７ｍｇ、８４％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.85(3H,s), 3.96(2H, s), 5.07(2H,s), 6.25(2H,brs), 6.69(1H,dd,J=4.8,7.6Hz), 6.75(1H,d,8.0Hz), 6.79(1H,s), 6.99(2H, d,J=8.8Hz), 7.07(1H,d,J=7.2Hz), 7.25(2H,d,J=8.8Hz), 7.69–7.74(1H,m), 7.85–7.88(1H,m), 8.08(1H,dd,J=2.0,4.8Hz).

出発物質２クロロメチル－６－メトキシ－ピリジンは以下の方法で合成した。

[1189] [製造例99－１－１] (６－メトキシ－ピリジン－２－イル)－メタノール

[1190] [化466]

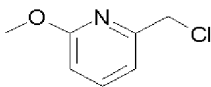


２－ブロモ－６－メトキシピリジン（５００ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ）とトルエン（２０ｍＬ）の混合物に、－７８℃にて *n*－ブチルリチウム（１．８４ｍＬ、１．６Ｍヘキサン溶液、２．９３ｍｍｏｌ）を滴下し、３０分間攪拌した。次いで、同温でその混合物に N,N －ジメチルホルムアミド（４１２ μL 、５．３２ｍｍｏｌ）を滴下し、０℃まで昇温し４５分攪拌した。この反応溶液に水とテトラヒドロフランを加え激しく攪拌した。有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。そのろ液に、０℃にて水素化ホウ素ナトリウム（２０１ｍｇ、５．３１ｍｍｏｌ）を加え、室温にて２時間攪拌した。この反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：ジエチルエーテル＝２：１）で精製し、標記化合物（１０４．８ｍｇ、２８％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.81(3H,s), 4.47(2H,d,J=6.0Hz), 5.34(1H,t,J=5.6,6.0Hz), 6.65(1H,dd,J=0.8,8.4Hz), 7.03–7.05(1H,m), 7.68(1H,dd,J=7.2,8.0Hz).

[1191] [製造例99－１－２] ２クロロメチル－６－メトキシ－ピリジン

[1192] [化467]

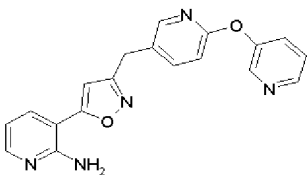


製造例99-1-1に記載の(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-メタノール(105mg、0.75mmol)とジクロロメタン(5mL)の混合物に塩化チオニル(82.4 μ L、1.13mmol)を加え、室温にて30分間攪拌した。その反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(105.8mg、89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.85(3H,s), 4.69(2H,s), 7.79(1H,dd,J=0.4,8.4Hz), 7.12(1H,dd,J=0.4,7.2Hz), 7.73(1H,dd,J=7.2,8.4Hz).

[1193] [実施例100] 3-(3-(6-(ピリジン-3-イルオキシ)-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1194] [化468]



製造例100-1-2に記載の5-(2-ニトロエチル)-2-(ピリジン-3-イルオキシ)ピリジン(157.0mg、0.64mmol)とメタノール(6mL)の混合物にリチウムメキシド(48.7mg、1.28mmol)を加え、室温にて1時間攪拌した。その反応溶液を減圧下濃縮し、白色固体を得た。この固体のジクロロメタン(4mL)とテトラヒドロフラン(2mL)の混合物に、窒素雰囲気下-78℃にて、四塩化チタン(155.0 μ L、1.41mmol)を加え、さらに0℃にて3時間攪拌した。この反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣(30.7mg)、製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(13.7mg、0.12mmol)、テトラヒドロフラン(1mL)そしてジメチルスルホキシド(1mL)の混合物に、室温にて、トリエチルアミン(32.4 μ L、0.23mmol)を加え、55℃で1時間攪拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水と

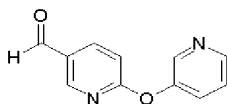
飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた）にて精製し、さらにプレパラティブ薄層クロマトグラフィー（NH シリカゲル、酢酸エチル）で精製し、標記化合物（1.41mg、4%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.03(2H,s), 5.39(2H,brs), 6.28(1H,s), 6.73(1H,ddd, $J=0.8, 4.8, 7.6\text{Hz}$), 6.98(1H,d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.35(1H,dd, $J=4.8, 8.0\text{Hz}$), 7.51–7.54(1H,m), 7.67(1H,ddd, $J=0.2, 2.4, 8.4\text{Hz}$), 7.71(1H,dd, $J=2.0, 7.6\text{Hz}$), 8.11(1H,d, $J=2.8\text{Hz}$), 8.15–8.17(1H,m), 8.46(1H,d, $J=4.4\text{Hz}$), 8.50(1H,d, $J=2.4\text{Hz}$).

出発物質5-(2-ニトロエチル)-2-(ピリジン-3-イルオキシ)ピリジンは以下の方法で合成した。

[1195] [製造例100-1-1] 6-(ピリジン-3-イルオキシ)-ピリジン-3-カルバルデヒド

[1196] [化469]



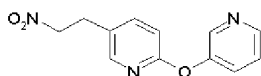
水素化ナトリウム(407mg、8.48mmol、50% in oil)とN,N-ジメチルホルムアミド(45mL)の懸濁液に、0℃で3-ヒドロキシピリジン(806mg、8.48mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液を加え、30分攪拌した。この反応混合物に、同温で2-クロロ-5-ホルミルピリジン(1.0g、7.06mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液を加え、100℃にて5時間攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製して、標記化合物（505.1mg、36%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7.32–7.36(1H,m), 7.53(1H,ddd, $J=0.8, 4.8, 8.4\text{Hz}$), 7.72–7.75(1H,m), 8.30–8.34(1H,m), 8.50–8.54(2H,m), 8.70–8.7

2(1H,m), 10.01(1H,s).

[1197] [製造例100-1-2] 5-(2-ニトロエチル)-2-(ピリジン-3-イルオキシ)ピリジン

[1198] [化470]

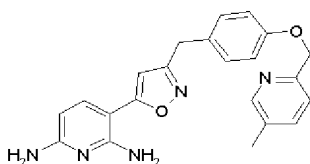


製造例100-1-1に記載した6-(ピリジン-3-イルオキシ)-ピリジン-3-カルボアルデヒド(505.1mg、2.52mmol)、ニトロメタン(680 μ L、12.6mmol)、酢酸アンモニウム(388mg、5.04mmol)そして酢酸(20mL)の混合物を、140℃にて2.5時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。この残渣のジメチルスルホキシド(20mL)と酢酸(2mL)の混合物に、室温にて、水素化ホウ素ナトリウム(114.0mg、3.02mmol)を加え、15分攪拌した。この反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=2:1)で精製して、標記化合物(157.3mg、26%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.23(2H,t,J=6.8Hz), 4.88(2H,t,J=6.8Hz), 7.18-7.22(1H,m), 7.77(1H,dd,J=5.6,8.4Hz), 7.90(1H,dd,J=2.4,8.4Hz), 8.02-8.07(1H,m), 8.07-8.10(1H,m), 8.45(1H,d,J=6.0Hz), 8.51(1H,d,J=2.8Hz).

[1199] [実施例101] 3-(3-(4-(5-メチル-ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1200] [化471]



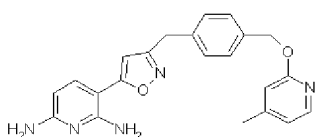
製造例18-1-1に記載の4-(5-(2,6-ジアミノ-ピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(150mg、0.53mmol)と製造例42-1

ー2に記載の2-クロロメチル-5-メチル-ピリジン(90mg、0.64mmol)を用いて実施例18と同様の手法により標記化合物(120mg、57%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.29(3H,s), 3.87(2H,s), 5.10(2H,s), 5.78(2H,brs), 5.82(1H,d,J=8.0Hz), 6.10(2H,brs), 6.34(1H,s), 6.95(2H,d,J=8.8Hz), 7.21(2H,d,J=8.8Hz), 7.38(1H,d,J=8.0Hz), 7.50(1H,d,J=8.0Hz), 7.62(1H,d,J=8.0Hz), 8.40(1H,s).

[1201] [実施例102] 3-(3-(4-(4-メチル-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1202] [化472]

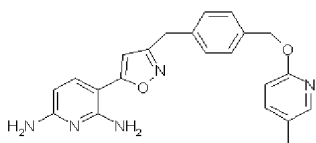


製造例43-1-5に記載の(4-(4-メチル-ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(130mg、0.447mmol)と製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン(30.0mg、0.226mmol)のテトラヒドロフラン(5.00mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(126 μL 、0.903mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=2:1)で精製し、標記化合物(37.4mg、42.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.26(3H,s), 3.95(2H,s), 5.30(2H,s), 5.79(2H,brs), 5.83(2H,d,J=8.4Hz), 6.11(1H,brs), 6.37(1H,s), 6.67-6.68(1H,m), 6.81-6.83(1H,m), 7.30(2H,d,J=8.0Hz), 7.38(2H,d,J=8.0Hz), 7.51(1H,d,J=8.4Hz), 8.08-8.09(1H,d,J=5.2Hz).

[1203] [実施例103] 3-(3-(4-(5-メチル-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1204] [化473]

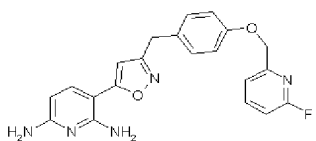


製造例44-1-5に記載の(4-(5-メチルルーピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(130mg、0.447mmol)と製造例13-1-3に記載の3-エチルルーピリジン-2,6-ジアミン(30.0mg、0.226mmol)のテトラヒドロフラン(5.00mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(126 μ L、0.903mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=2:1)で精製し、標記化合物(57.4mg、65.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.20(3H,s), 3.95(2H,s), 5.28(2H,s), 5.79(2H,brs), 5.82(1H,d,J=8.4Hz), 6.11(2H,brs), 6.36(1H,s), 6.76(1H,d,J=8.4Hz), 7.30(2H,d,J=8.4Hz), 7.38(2H,d,J=8.0Hz), 7.51(1H,d,J=8.4Hz), 7.53-7.55(1H,m), 7.96-7.97(1H,m).

[1205] [実施例104] 3-(3-(4-(6-フルオロルーピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1206] [化474]



製造例18-1-1に記載の4-(5-(2,6-ジアミノルーピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(40mg、0.14mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、5N 水酸化ナトリウム水溶液(28.3 μ L、0.14mmol)を加え、1分間超音波を照射した。反応溶液を減圧下濃縮し白色固体を得た。この固体とN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)の懸濁液に、製造例45-1-1に記載の2-クロロメチル-6-フルオロルーピリジン(52.7mg、0.36mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液を加え、室温で14時間攪拌した。この反応混合物を、水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネ

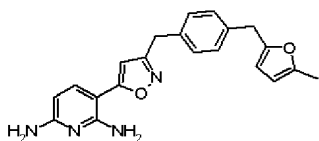
シウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:2)で精製した後、さらに逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(7.8mg、11%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD) δ (ppm): 3.96(2H,s), 5.08(2H,s), 6.15(1H,d,J=8.8Hz), 6.42(1H,s), 6.96(2H,d,J=8.8Hz), 6.96–7.00(1H,m), 7.23(2H,d,J=8.4Hz), 7.43–7.46(1H,m), 7.90(1H,d,J=8.8Hz), 7.94(1H,q,J=8.4,7.6Hz).

MS m/e (ESI) 391.99(MH^+)

[1207] [実施例105] 3-(3-(4-(5-メチルフラン-2-イルメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1208] [化475]

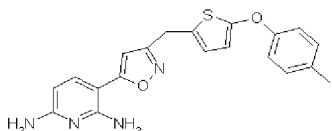


製造例46-1-6に記載の(4-(5-メチルフラン-2-イルメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(11mg、0.043mmol)とテトラヒドロフラン(1mL)の混合物に、製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン(4.5mg、0.034mmol)とトリエチルアミン(9.4 μL 、0.068mmol)を加え、40°Cで3時間攪拌した。同温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=3:2)にて精製し、標記化合物(9.2mg、76%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.24(3H,s), 3.89(2H,s), 3.98(2H,s), 4.53(2H,brs), 5.31(2H,brs), 5.84–5.87(2H,m), 5.91(1H,d,J=8.2Hz), 5.99(1H,s), 7.20(4H,d,J=2.4Hz), 7.48(1H,d,J=8.2Hz).

[1209] [実施例106] 3-(3-(5-p-トリルオキシ-チオフェン-2-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1210] [化476]

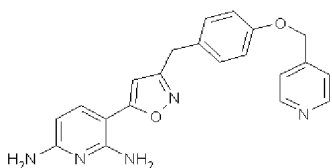


製造例48-1-5に記載の(5-p-トリルオキシチオフエン-2-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(130mg、0.461mmol)と製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン(30.0mg、0.226mmol)のテトラヒドロフラン(5.00mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(126 μ L、0.903mmol)を加え、60°Cで7時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=2:1)で精製し、標記化合物(12.0mg、14.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.27(3H,s), 4.08(2H,s), 5.81(2H,brs), 5.84(1H,d,J=8.8Hz), 6.13(2H,brs), 6.44(1H,s), 6.47(1H,d,J=3.6Hz), 6.73(1H,d,J=3.6Hz), 6.98-7.01(2H,m), 7.17-7.19(2H,m), 7.54(1H,d,J=8.8Hz).

[1211] [実施例107] 3-(3-(4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1212] [化477]



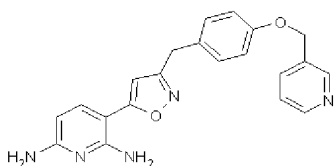
製造例18-1-1に記載の4-(5-(2,6-ジアミノ-ピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(50mg、0.18mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、5N 水酸化ナトリウム水溶液(35.4 μ L、0.18mmol)を加え、1分間超音波を照射した。反応溶液を減圧下濃縮し白色固体を得た。この固体をN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)に懸濁させた。一方、4-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩(100mg、0.78mmol)にTHF(780 μ L)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(780 μ L、0.78mmol)を加え、有機層を分離し、4-(クロロメチル)ピリジンのテトラヒドロフラン溶液を得た。この溶液の一部(354 μ L)を上述のN,N-ジメチルホルムアミド懸

濁液に加え、室温で14.5時間攪拌した。この反応混合物を、水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、標記化合物(64.6mg、98%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.88(2H,s), 5.16(2H,s), 5.79(2H,brs), 5.82(1H,d,J=8.4Hz), 6.10(2H,brs), 6.34(1H,s), 6.97(2H,d,J=8.4Hz), 7.23(2H,d,J=8.8Hz), 7.42(2H,d,J=5.2Hz), 7.51(1H,d,J=8.4Hz), 8.56(2H,d,J=5.2Hz).

[1213] [実施例108] 3-(3-(4-(ピリジン-3-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1214] [化478]



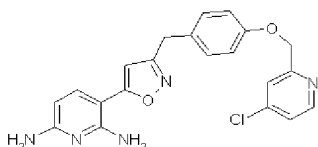
製造例18-1-1に記載の4-(5-(2,6-ジアミノピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(50mg、0.18mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、5N 水酸化ナトリウム水溶液(35.4 μL 、0.18mmol)を加え、1分間超音波を照射した。反応溶液を減圧下濃縮し白色固体を得た。この固体をN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)に懸濁させた。一方、3-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩(100mg、0.78mmol)にTHF(780 μL)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(780 μL 、0.78mmol)を加え、有機層を分離し、3-(クロロメチル)ピリジンのテトラヒドロフラン溶液を得た。この溶液の一部(354 μL)を上記のN,N-ジメチルホルムアミド懸濁液に加え、室温で15時間攪拌した。この反応混合物を、水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、標記化合物(49.6mg、75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.88(2H,s), 5.13(2H,s), 5.79(2H,brs), 5.83(1H,d,J=8.4Hz), 6.11(2H,brs), 6.34(1H,s), 6.98(2H,d,J=8.4Hz), 7.23(2H,d,J=8.4Hz), 7.42(1H,dd,J=4.8,8.0Hz), 7.51(1H,d,J=8.4Hz), 7.85(1H,d,J=8.0Hz), 8.5

4(1H,d,J=4.8Hz), 8.55–8.58(1H,m).

[1215] [実施例109] 3-(3-(4-(4-クロロピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1216] [化479]



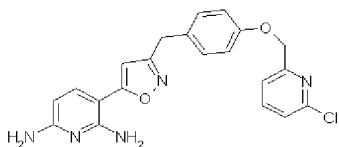
製造例18-1-1に記載の4-(5-(2,6-ジアミノピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(30mg、0.11mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、5N 水酸化ナトリウム水溶液(21.2 μ L、0.11mmol)を加え、1分間超音波を照射した。反応溶液を減圧下濃縮し白色固体を得た。この固体とN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)の懸濁液に、製造例51-1-2に記載の4-クロロ-2-クロロメチルピリジン(34.3mg、0.21mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液を加え、60°Cで1時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却した後、水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:2)で精製した後、さらに逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた)にて精製し、標記化合物(5.1mg、12%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD) δ (ppm): 3.94(2H,s), 5.16(2H,s), 5.95(1H,d,J=8.4Hz), 6.21(1H,s), 6.98(2H,d,J=8.8Hz), 7.24(2H,d,J=8.8Hz), 7.35–7.45(1H,m), 7.56(1H,d,J=8.4Hz), 7.62–7.63(1H,m), 8.47(1H,d,J=5.2Hz).

MS m/e (ESI)408.21(MH^+)

[1217] [実施例110] 3-(3-(4-(6-クロロピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1218] [化480]



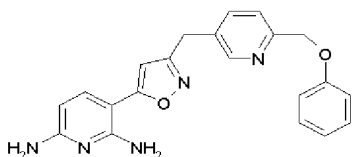
製造例18-1-1に記載の4-(5-(2,6-ジアミノピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(30mg、0.11mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、5N 水酸化ナトリウム水溶液(21.2 μ L、0.11mmol)を加え、1分間超音波を照射した。反応溶液を減圧下濃縮し白色固体を得た。この固体とN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)の懸濁液に、製造例52-1-2に記載の2-クロロ-6-クロロメチルピリジン(34.3mg、0.21mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液を加え、60°Cで1時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却した後、水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:2)で精製した後、さらに逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いたにて精製し、標記化合物(15.9mg、37%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.95(2H,s), 4.56(2H,brs), 5.15(2H,s), 5.30(2H,brs), 5.90(1H,d,J=8.0Hz), 5.99(1H,s), 6.91(2H,d,J=8.8Hz), 7.20(2H,d,J=8.0Hz), 7.27-7.28(1H,m), 7.45(1H,d,J=7.6Hz), 7.46(1H,d,J=8.0Hz), 7.67(1H,dd,J=7.6,8.0Hz).

MS m/e (ESI) 408.19(MH^+)

[1219] [実施例111] 3-(3-(6-フェノキシメチルピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1220] [化481]



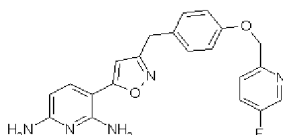
製造例54-1-6に記載の(6-フェノキシメチルピリジン-3-イル)-アセトヒド

ロキシモイル クロリド (89.0mg、0.322mmol) と製造例13-1-3に記載の3-エチニルーピリジン-2,6-ジアミン (25.0mg、0.188mmol) のテトラヒドロフラン (5.00mL) 溶液に、室温でトリエチルアミン (78.6 μ L、0.564mmol) を加え、室温で4.5時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘプタン=1:1→3:1) で精製し、標記化合物 (21.0mg、29.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.02(2H,s), 5.15(2H,s), 5.81(2H,brs), 5.83(1H,d,J=8.4Hz), 6.12(2H,brs), 6.43(1H,s), 6.92-6.96(1H,m), 7.01(2H,d,J=8.4Hz), 7.27-7.31(2H,m), 7.50(2H,dd,J=4.0,16.4Hz), 7.74-7.77(1H,m), 8.56(1H,d,J=2.4Hz).

[1221] [実施例112] 3-(3-(4-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1222] [化482]



製造例18-1-1に記載の4-(5-(2,6-ジアミノ-ピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール (25.5mg、0.09mmol) のテトラヒドロフラン (3mL) 溶液に、5N 水酸化ナトリウム水溶液 (18.1 μ L、0.09mmol) を加え、1分間超音波を照射した。反応溶液を減圧下濃縮し白色固体を得た。この固体とN,N-ジメチルホルムアミド (1mL) の懸濁液に、製造例41-1-2に記載の2-クロロメチル-5-フルオロ-ピリジン (13.2mg、0.09mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (1mL) 溶液を加え、60°Cで1時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却した後、水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。その残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた) にて精製し、標記化合物 (23.6mg、67%) をジトリフルオロ

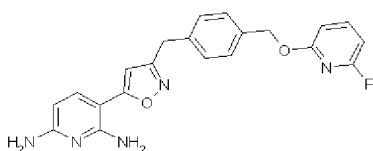
酢酸塩として得た。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.93(2H,s), 5.15(2H,s), 6.04(1H,d,J=8.4Hz), 6.53(1H,s), 6.98(2H,d,J=8.8Hz), 7.23(2H,d,J=8.4Hz), 7.57–7.61(1H,m), 7.77(1H,dt,J=2.8,8.8Hz), 7.81–7.86(1H,m), 8.57(1H,d,J=2.8Hz).

MS m/e (ESI) 391.96(MH^+)

[1223] [実施例113] 3-(3-(4-(6-フルオロピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1224] [化483]

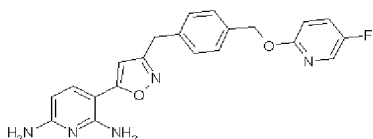


製造例55-1-5に記載の(4-(6-フルオロピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)アセトヒドロキシモイル クロライド(200mg、0.678mmol)と製造例13-1-3に記載の3-エチニルピリジン-2,6-ジアミン(57.6mg、0.433mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、トリエチルアミン(236 μL 、1.7mmol)を加えた。その混合物を室温で2時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル)で精製し、標記化合物(150mg、57%)を得た。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.02(2H,s), 4.57(2H,brs), 5.32(2H,s), 5.34(2H,brs), 5.91–5.93(1H,m), 6.00(1H,s), 6.47–6.50(1H,m), 6.64–6.66(1H,m), 7.30(2H,d,J=8.0Hz), 7.42(2H,d,J=8.0Hz), 7.48–7.50(1H,m), 7.62–7.68(1H,m).

[1225] [実施例114] 3-(3-(4-(5-フルオロピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1226] [化484]

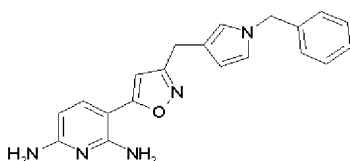


製造例56-1-5に記載の(4-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)アセトヒドロキシモイル クロライド(200mg、0.679mmol)と製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン(57.7mg、0.433mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、トリエチルアミン(237 μ L、1.7mmol)を加えた。その混合物を室温で4時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル)で精製し、標記化合物(86mg、32%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.03(2H,s), 4.62(2H,brs), 5.07(2H,s), 5.39(2H,brs), 5.92-5.94(1H,m), 6.00(1H,s), 7.13-7.16(1H,m), 7.31-7.33(2H,m), 7.35-7.38(3H,m), 7.49-7.51(1H,m), 8.11-8.12(1H,m).

[1227] [実施例115] 3-(3-(1-ベンジル-1H-ピロール-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1228] [化485]

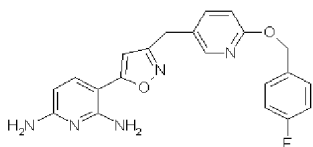


製造例57-1-3に記載の(1-ベンジル-1H-ピロール-3-イル)アセトヒドロキシモイル クロリド(280mg、1.1mmol)と製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン(74mg、0.56mmol)を用いて実施例3と同様の手法により標記化合物(7.6mg、2.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.70(2H,s), 5.02(2H,s), 5.77(2H,brs), 5.83(1H,d,J=8.0Hz), 5.97(1H,dd,J=2.0,2.0Hz), 6.09(2H,brs), 6.35(1H,s), 6.70(1H,dd,J=2.0,2.0Hz), 6.74(1H,dd,J=2.0,2.0Hz), 7.18(2H,d,J=7.6Hz), 7.23-7.28(1H,m), 7.30-7.35(2H,m), 7.51(1H,d,J=8.0Hz).

[1229] [実施例116] 3-(3-(6-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1230] [化486]

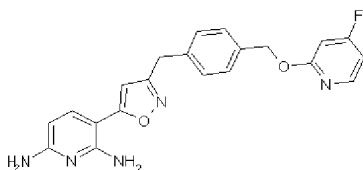


製造例58-1-5に記載の(6-(4-フルオロベンジルオキシ)-ピリジン-3-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(133mg、0.450mmol)と製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン(30.0mg、0.225mmol)のテトラヒドロフラン(10.0mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(94.1 μ L、0.675mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=3:1)で精製し、標記化合物(67.4mg、76.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.92(2H,s), 5.31(2H,s), 5.81(2H,brs), 5.83(1H,d,J=8.4Hz), 6.12(2H,brs), 6.40(1H,s), 6.84(1H,d,8.4Hz), 7.19(2H,d,J=8.8Hz), 7.47-7.53(3H,m), 7.65-7.67(1H,m), 8.14(1H,d,J=2.0Hz).

[1231] [実施例117] 3-(3-(4-(4-フルオロピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1232] [化487]



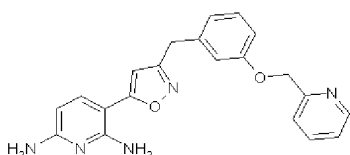
製造例59-1-5に記載の(4-(4-フルオロピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライド(200mg、0.679mmol)と製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン(57.7mg、0.433mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、トリエチルアミン(237 μ L、1.7mmol)を加えた。その混合物を室温で4時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー

(ヘプタン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル)で精製し、標記化合物(113mg、43%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD) δ (ppm): 4.02(2H,s), 5.18(2H,s), 5.94–5.96(1H,m), 6.23(1H,s), 6.99–7.01(1H,m), 7.097–7.103(1H,m), 7.34–7.36(2H,m), 7.40–7.42(2H,m), 7.54–7.56(1H,m), 8.14–8.15(1H,m).

[1233] [実施例118] 3-(3-(3-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1234] [化488]

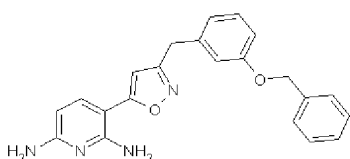


製造例60-1-4に記載の3-(ピリジン-2-イルメトキシ)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライド(200mg、0.723mmol)と製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン(61.4mg、0.461mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、トリエチルアミン(252 μL 、1.81mmol)を加えた。その混合物を室温で2時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル)で精製し、標記化合物(87mg、32%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD) δ (ppm): 3.96(2H,s), 5.16(2H,s), 5.94–5.97(1H,m), 6.17(1H,s), 6.87–6.92(3H,m), 7.21–7.25(1H,m), 7.29–7.32(1H,m), 7.53–7.57(2H,m), 7.79–7.84(1H,m), 8.48–8.50(1H,m).

[1235] [実施例119] 3-(3-(3-(ベンジルオキシ-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1236] [化489]

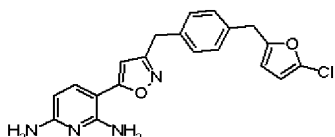


製造例61-1-4に記載の(3-ベンジルオキシフェニル)-アセトヒドロキシモイルクロライド(200mg、0.724mmol)と製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン(61.5mg、0.462mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、トリエチルアミン(252 μ L、1.81mmol)を加えた。その混合物を室温で4時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル)で精製し、標記化合物(138mg、51%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD) δ (ppm): 3.95(2H,s), 5.07(2H,s), 5.95-5.97(1H,m), 6.17(1H,s), 6.86-6.88(2H,m), 6.92(1H,m), 7.20-7.27(2H,m), 7.31-7.35(2H,m), 7.39-7.41(2H,m), 7.53-7.55(1H,m).

[1237] [実施例120] 3-(3-(4-(5-クロロフラン-2-イルメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1238] [化490]

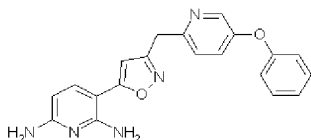


製造例62-1-6に記載の(4-(5-クロロフラン-2-イルメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイルクロリド(25mg、0.088mmol)とテトラヒドロフラン(1mL)の混合物に、製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン(9mg、0.068mmol)とトリエチルアミン(19 μ L、0.14mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。同温で反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(10mg、28%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 381.13(MH^+)

[1239] [実施例121] 3-(3-(5-フェノキシピリジン-2-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1240] [化491]



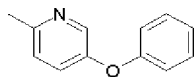
製造例121-1-5に記載の(5-フェノキシ-ピリジン-2-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(56mg、0.21mmol)と製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2、6-ジアミン(42mg、0.32mmol)を用いて実施例3と同様の手法により標記化合物(26mg、34%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.11(2H,s), 5.80(2H,brs), 5.83(1H,d,J=8.0Hz), 6.12(2H,brs), 6.40(1H,s), 7.05(2H,d,J=8.0Hz), 7.15-7.21(1H,m), 7.38-7.45(4H,m), 7.52(1H,d,J=8.0Hz), 8.31(1H,s).

出発原料の(5-フェノキシ-ピリジン-2-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリドは以下の方法で合成した。

[1241] [製造例121-1-1]2-メチル-5-フェノキシ-ピリジン

[1242] [化492]

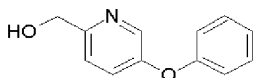


ジフェニルアイオドニウム アイオダイド(5.8g、14mmol)、3-ヒドロキシ-6-メチルピリジン(1.6g、14mmol)、カリウム tert-ブトキシンド(1.7g、15mmol)、テトラヒドロフラン(60ml)を60°Cで2.5時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=3:1)で精製することにより、標記化合物(1.5g、56%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.46(3H,s), 7.00-7.04(2H,m), 7.13-7.18(1H,m), 7.28(1H,d,J=8.4Hz), 7.37(1H,dd,J=2.8,8.4Hz), 7.37-7.43(2H,m), 8.24(1H,d,J=2.8Hz).

[1243] [製造例121-1-2](5-フェノキシ-ピリジン-2-イル)-メタノール

[1244] [化493]



製造例121-1-1に記載の2-メチル-5-フェノキシ-ピリジン(3.6g、19mmol)、3-クロロペルオキシベンゾイック アシッド(5.6g、33mmol)、塩化メチレン(80ml)混合物を室温で45分撹拌した。反応溶液に亜硫酸ナトリウム水を加え分液し、有機層を5N 水酸化ナトリウム水7mlで洗浄した。得られた有機溶液を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、2-メチル-5-フェノキシ-ピリジン 1-オキシド(3.3g)を得た。

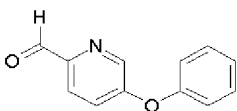
2-メチル-5-フェノキシ-ピリジン 1-オキシド(3.3g、16mmol)、無水酢酸(20ml)を115℃で40分撹拌した。無水酢酸を減圧下留去し、残渣に重曹水と酢酸エチルを加え分液した。酢酸エチル溶液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=2:1)で精製しアセティック アシッド 5-フェノキシ-ピリジン-2-イルメチル エステル(3.0g)を得た。

アセティック アシッド 5-フェノキシ-ピリジン-2-イルメチル エステル(3.0g、12mmol)、5N 水酸化ナトリウム水(8.0ml)、メタノール(20ml)を60℃で20分撹拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え分液した。酢酸エチル層を硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を減圧留去し標記化合物(2.6g、65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.57(2H,d,J=6.0Hz), 5.44(1H,t,J=6.0Hz), 7.00-7.08(2H,m), 7.15-7.20(1H,m), 7.38-7.53(4H,m), 8.29(1H,d,J=2.8Hz).

[1245] [製造例121-1-3]5-フェノキシ-ピリジン-2-カルバルデヒド

[1246] [化494]

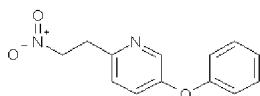


製造例121-1-2に記載の(5-フェノキシ-ピリジン-2-イル)-メタノール(300mg、1.5mmol)、マグネシウム(IV)オキシド(1.3g、15mmol)、アセトン(10ml)を20分間還流下、撹拌した。ついでマグネシウム(IV)オキシド(1.5g、17mmol)を追加しさらに20分間還流下、撹拌した。反応溶液をセライトろ過した後、そのろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物(220mg、74%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.20-7.25(2H,m), 7.29-7.34(1H,m), 7.47-7.54(3H,m), 7.95-8.00(1H,m), 8.57-8.60(1H,m), 9.94(1H,s).

[1247] [製造例121-1-4]2-(2-ニトロエチル)-5-フェノキシピリジン

[1248] [化495]

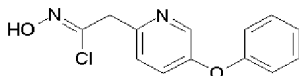


製造例121-1-3に記載の5-フェノキシピリジン-2-カルバルデヒド(700mg、3.5mmol)、リチウムメトキシド(170mg、4.6mmol)、ニトロメタン(280mg、4.6mmol)、メタノール(10ml)の混合物に室温で2分間超音波をあてた後、反応溶液を減圧下濃縮した。残渣に無水酢酸(30ml)、トリエチルアミン(1.1g、11mmol)を加え、その有機層を分離した。室温で10分間攪拌した後、反応溶液を減圧下濃縮した。残渣に水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を食塩水で1回洗浄し、ついで硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣にジメチルスルホキシド(5.0ml)、酢酸(0.50ml)、水素化ホウ素ナトリウム(270mg、7.0mmol)を加え、5分間室温で攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え、その酢酸エチル層を分離した。酢酸エチル層を重曹水、水、食塩水で洗浄した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=2:1)ついでNH-シリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1ついで2:1)で精製し標記化合物(76mg、8.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.40(2H,d,J=6.4Hz), 4.98(2H,d,J=6.4Hz), 7.02-7.06(2H,m), 7.16-7.21(1H,m), 7.39-7.46(4H,m), 8.28(1H,d,J=2.4Hz).

[1249] [製造例121-1-5](5-フェノキシピリジン-2-イル)-アセトヒドロキシモイルクロリド

[1250] [化496]



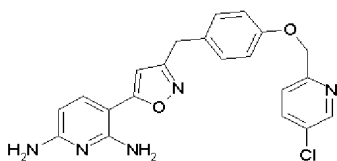
製造例121-1-4に記載の2-(2-ニトロエチル)-5-フェノキシピリジン(76mg、0.31mmol)、メタノール(6.0ml)に室温でリチウムメトキシド(24mg、0.62mmol)を加え3分間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に塩化メチレン(10m

1)を加え、室温でチタニウム(IV)クロリド(0.11ml、1.0mmol)を加え10分間撹拌した。反応溶液に冷重曹水と酢酸エチルを加えセライトろ過した後、その有機層を分離した。その有機層を減圧下濃縮することにより、標記化合物(56mg、69%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.99(2H,s), 7.00–7.10(2H,m), 7.13–7.22(1H,m), 7.34–7.48(4H,m), 8.32(1H,d,J=2.4Hz), 11.75(1H,s).

[1251] [実施例122] 3-(3-(4-(5-クロロピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1252] [化497]



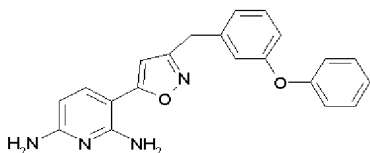
製造例18-1-1に記載の4-(5-(2,6-ジアミノピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(30mg、0.11mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、5N 水酸化ナトリウム水溶液(21.2 μ L、0.11mmol)を加え、1分間超音波を照射した。反応溶液を減圧下濃縮し白色固体を得た。この固体とN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)の懸濁物に、製造例63-1-2に記載の5-クロロ-2-クロロメチルピリジン(18.9mg、0.12mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液を加え、60°Cで1時間撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却した後、水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(38.4mg、89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.88(2H,s), 5.16(2H,s), 5.79(2H,brs), 5.82(1H,d,J=8.4Hz), 6.11(2H,brs), 6.34(1H,s), 6.97(2H,d,J=8.8Hz), 7.23(2H,d,J=8.8Hz), 7.51(1H,d,J=8.4Hz), 7.54(1H,d,J=8.4Hz), 7.96(1H,dd,J=2.4,8.4Hz), 8.63(1H,d,J=2.8Hz).

[1253] [実施例123] 3-(3-(3-フェノキシベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-

ピリジン—2, 6—ジアミン

[1254] [化498]

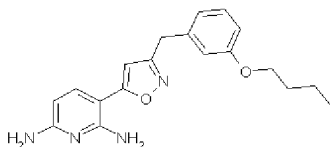


製造例64-1-3に記載の(3-フェノキシフェニル)ーアセトヒドロキシモイル クロリド(133mg、0. 508mmol)と製造例13-1-3に記載の3-エチニルーピリジン—2, 6—ジアミン(30. 0mg、0. 254mmol)のテトラヒドロフラン(10. 0mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(94. 1 μ L、0. 675mmol)を加え、室温で14時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=3:1)で精製し、標記化合物(26. 1mg、80. 6%)を得た。

^1H -NMR Spectrum (CD_3OD) δ (ppm): 3.95(2H,s), 5.81(2H,brs), 5.84(1H,d,J=8.4 Hz), 6.12(2H,brs), 6.38(1H,s), 6.84-6.87(1H,m), 6.98-7.02(3H,m), 7.07(1H,d,J=8.0Hz), 7.12-7.16(1H,m), 7.31-7.41(3H,m), 7.52(1H,d,J=8.4Hz).

[1255] [実施例124] 3-(3-(3-ブトキシベンジル)ーイソキサゾール—5-イル)ーピリジン—2, 6—ジアミン

[1256] [化499]



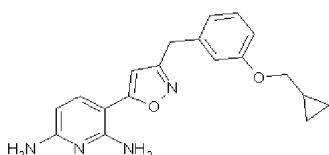
製造例65-1-4に記載の(3-ブトキシフェニル)ーアセトヒドロキシモイル クロライド(150mg、0. 621mmol)と製造例13-1-3に記載の3-エチニルーピリジン—2, 6—ジアミン(52. 8mg、0. 396mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)の混合物に、トリエチルアミン(216 μ L、1. 55mmol)を加えた。その混合物を室温で4時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し

、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル)で精製し、標記化合物(43mg、21%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.95–0.98(3H,m), 1.45–1.51(2H,m), 1.72–1.77(2H,m), 3.96–3.99(2H,m), 3.98(2H,s), 4.59(2H,brs), 5.36(2H,brs), 5.91–5.93(1H,m), 6.01(1H,s), 6.78–6.86(4H,m), 7.21–7.24(1H,m).

[1257] [実施例125] 3-(3-(3-シクロプロピルメトキシ-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン

[1258] [化500]

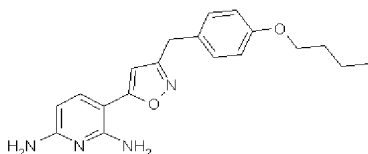


製造例66-1-4に記載の(3-シクロプロピルメトキシ-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライド(150mg、0.626mmol)と製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2, 6-ジアミン(53.2mg、0.399mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)の混合物に、トリエチルアミン(218 μ L、1.57mmol)を加えた。その混合物を室温で4時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル)で精製し、標記化合物(117mg、56%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.32–0.36(2H,m), 0.61–0.66(2H,m), 1.22–1.29(1H,m), 3.77–3.79(2H,m), 3.98(2H,s), 4.58(2H,brs), 5.35(2H,brs), 5.91–5.93(1H,m), 6.00(1H,s), 6.78–6.87(3H,m), 7.21–7.25(1H,m), 7.48–7.50(1H,m).

[1259] [実施例126] 3-(3-(4-ブトキシ-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン

[1260] [化501]

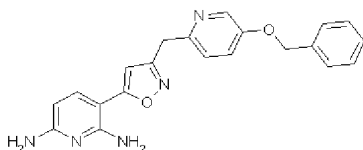


製造例67-1-4に記載の(4-ブトキシフェニル)-アセトヒドロキシモイルクロライド(150mg、0.621mmol)と製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン(52.8mg、0.396mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、トリエチルアミン(216 μ L、1.55mmol)を加えた。その混合物を室温で4時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル)で精製し、標記化合物(155mg、74%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.95-0.99(3H,m), 1.46-1.53(2H,m), 1.72-1.79(2H,m), 3.92-3.96(4H,m), 4.60(2H,brs), 5.37(2H,brs), 5.91-5.92(1H,m), 5.98(1H,s), 6.84-6.86(2H,m), 7.17-7.19(2H,m), 7.48-7.50(1H,m).

[1261] [実施例127] 3-(3-(5-ベンジルオキシ-ピリジン-2-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1262] [化502]



製造例127-1-5に記載の2-(5-ベンジルオキシ-ピリジン-2-イル)-N-ヒドロキシアセトアミジン(50mg、0.19mmol)と5N 塩酸水溶液(1mL)との混合物に、0°Cでソジウム ナイトライト(20mg、0.29mmol)を加え、0°Cで20分間攪拌した。反応混合物に0°Cで炭酸水素ナトリウムと水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。その残渣のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン(10mg、0.39mmol)とトリエチルアミン(27 μ L、0.19mmol)を加え、窒素雰囲気下、50°Cで40分間攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。その残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸

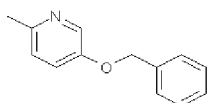
エチル＝1:2)にて精製し、更に逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル－水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(4.7 mg、4.0%)をジトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI)(MH^+) 374.01(MH^+)

出発物質2-(5-ベンジルオキシ-ピリジン-2-イル)-N-ヒドロキシーアセトアミジンは以下の方法で合成した。

[1263] [製造例127-1-1]5-ベンジルオキシ-2-メチル-ピリジン

[1264] [化503]

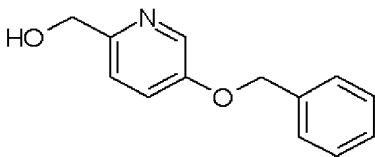


3-ヒドロキシ-6-メチルピリジン(5.00g、45.8mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)溶液に水素化ナトリウム(2.02g、50.4mmol、60% in oil)を加え、0℃で15分攪拌した。次に、その混合物にベンジルブロマイド(5.99mL、50.4mmol)を0℃で加え、室温で3.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル＝2:1)にて精製し、標記化合物(5.99g、66%)を得た。

1H -NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 2.49(3H,s), 5.08(2H,s), 7.05(1H,d,J=8.6Hz), 7.17(1H,dd,J=2.9,8.4Hz), 7.31-7.44(5H,m), 8.27(1H,d,J=2.9Hz).

[1265] [製造例127-1-2](5-ベンジルオキシ-ピリジン-2-イル)-メタノール

[1266] [化504]



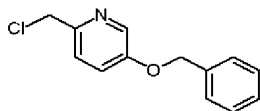
製造例127-1-1に記載の5-ベンジルオキシ-2-メチルピリジン(5.99g、30.1mmol)の塩化メチレン(100mL)溶液に、0℃でm-クロロ過安息香酸(8.79g、

33. 1mmol、純度65%)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を0℃で加え、塩化メチレンで抽出した。その有機層を分離し、飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、5-ベンジルオキシ-2-メチル-ピリジン-1-オキサイド(7.71g)を得た。得られた5-ベンジルオキシ-2-メチル-ピリジン-1-オキサイド(7.71g)に無水酢酸(77mL)を加え、120℃で80分間攪拌した。この混合物を室温に冷却した後、減圧下濃縮した。その残渣のエタノール(50mL)溶液に5N 水酸化ナトリウム水溶液(7mL)を加え、室温で50分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。その残渣を飽和食塩水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)にて精製し、標記化合物(4.17g、54%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 4.46(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 5.15(2H, s), 5.26(1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 7.29–7.40(4H, m), 7.42–7.45(3H, m), 8.22(1H, d, $J=2.9\text{Hz}$).

[1267] [製造例127-1-3] 5-ベンジルオキシ-2-クロロメチル-ピリジン

[1268] [化505]

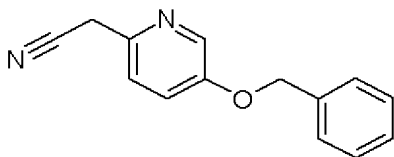


製造例127-1-2に記載の(5-ベンジルオキシ-ピリジン-2-イル)-メタノール(500mg)の四塩化炭素(10mL)溶液にトリフェニルフォスフィン(791mg)を加え、窒素雰囲気下、19時間35分加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=3:1)にて精製し、標記化合物(386mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.64(2H, s), 5.12(2H, s), 7.25–7.28(1H, m), 7.35–7.44(6H, m), 8.34(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

[1269] [製造例127-1-4] (5-ベンジルオキシ-ピリジン-2-イル)-アセトニトリル

[1270] [化506]

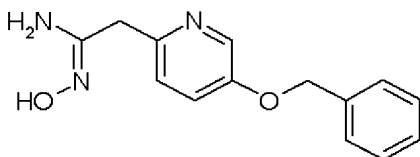


製造例127-1-3に記載の5-ベンジルオキシ-2-クロロメチル-ピリジン (2.13g、9.11mmol) のエタノール (30mL) と水 (10mL) との溶液にシアン化ナトリウム (580mg、11.8mmol) を加え、加熱還流下、4時間25分攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン:酢酸エチル=1:1) にて精製し、標記化合物 (1.77g、87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.88(2H,s), 5.12(2H,s), 7.29(1H,d,J=2.7Hz), 7.32-7.42(6H,m), 8.33(1H,d,J=2.7Hz).

[1271] [製造例127-1-5] 2-(5-ベンジルオキシ-ピリジン-2-イル)-N-ヒドロキシ-アセトアミジン

[1272] [化507]



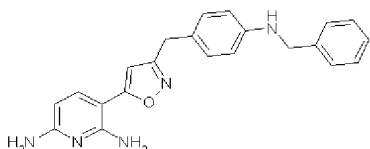
製造例127-1-4に記載の (5-ベンジルオキシ-ピリジン-2-イル)-アセトニトリル (1.77g、7.89mmol) のエタノール (30mL) 溶液に塩化ヒドロキシルアンモニウム (848mg、11.8mmol) と炭酸カリウム (2.18g、15.8mmol) を加え、70°C で1時間20分攪拌した。更に、加熱還流下、その混合物を5時間45分攪拌した。その反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=10:1) にて精製し、標記化合物 (550mg、27%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.61(2H,s), 5.15(2H,s), 7.21(1H,d,J=8.4Hz), 7.32-7.47(6H,m), 8.08(1H,s), 8.22(1H,d,J=3.1Hz), 8.32(1H,s), 9.49(1H,

s).

[1273] [実施例128] 3-(3-(4-ベンジルアミノ-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン

[1274] [化508]



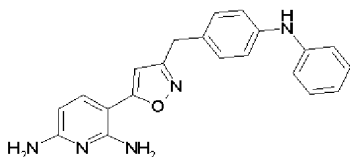
製造例68-1-4に記載の(4-ベンジルアミノ-フェニル)-アセトヒドロキシモイルクロライド(150mg、0.546mmol)と製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2, 6-ジアミン(46.4mg、0.348mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、トリエチルアミン(190 μ L、1.37mmol)を加えた。その混合物を室温で6.5時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル)で精製し、標記化合物(17mg、8.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.89(2H,s), 4.31(2H,s), 4.52-4.58(2H,m), 5.33(2H,brs), 5.90-5.92(1H,m), 5.99(1H,s), 6.58-6.62(2H,m), 7.07-7.09(2H,m), 7.25-7.38(5H,m), 7.48-7.52(1H,m).

なお、NH-CH₂Phのアミノ基上のプロトンは、NMRチャート上では観測されなかった。

[1275] [実施例129] 3-(3-(4-フェニルアミノ-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン

[1276] [化509]



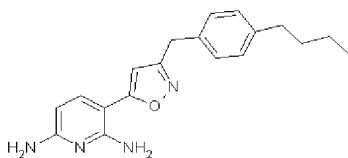
製造例69-1-4に記載の(4-フェニルアミノ-フェニル)-アセトヒドロキシモイルクロライド(150mg、0.576mmol)と製造例13-1-3に記載の3-エチニル-

ピリジン-2, 6-ジアミン(48.9mg、0.367mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)の混合物に、トリエチルアミン(201 μ L、1.44mmol)を加えた。その混合物を室温で6.5時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル)で精製し、標記化合物(107mg、52%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.96(2H,s), 4.55(2H,brs), 5.34(2H,brs), 5.69(1H,brs), 5.91–5.94(1H,m), 6.02(1H,s), 6.91–6.94(1H,m), 7.03–7.07(4H,m), 7.16–7.18(2H,m), 7.24–7.28(2H,m), 7.49–7.51(1H,m).

[1277] [実施例130] 3-(3-(4-ブチル-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン

[1278] [化510]



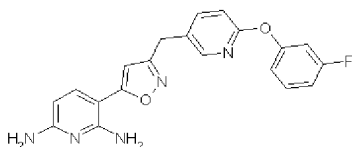
製造例70-1-3に記載の(4-ブチル-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライド(150mg、0.665mmol)と製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2, 6-ジアミン(56.5mg、0.424mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、トリエチルアミン(232 μ L、1.66mmol)を加えた。その混合物を室温で5時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル)で精製し、標記化合物(66mg、31%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.90–0.94(3H,m), 1.30–1.40(2H,m), 1.55–1.62(2H,m), 2.57–2.61(2H,m), 3.98(2H,s), 4.55(1H,brs), 5.34(2H,brs), 5.91–5.93(2H,m), 6.00(1H,s), 7.14(2H,d,J=8.0Hz), 7.19(2H,d,J=8.0Hz), 7.48–7.50(1H,m).

[1279] [実施例131] 3-(3-(6-(3-フルオロフェノキシ)-ピリジン-3-イル)メチル)-

—イソキサゾール—5—イル)—ピリジン—2, 6—ジアミン

[1280] [化511]

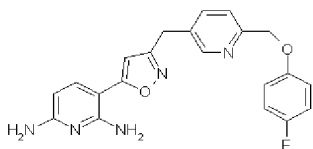


製造例13-1-3に記載の3-エチニル—ピリジン—2, 6—ジアミン(10mg、75 μ mol)と製造例71-1-4に記載の(6-(3-フルオロフェノキシ)—ピリジン—3—イル)—アセトヒドロキシモイル クロライド(42mg、0.15mmol)のテトラヒドロフラン(2mL)溶液にトリエチルアミン(21 μ L、0.15mmol)を加え、窒素雰囲気下、50°Cで1時間攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=20:1)にて精製し、標記化合物(27mg、95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.98(2H,s), 4.57(2H,s), 5.33(2H,s), 5.94(1H,dd,J=0.73,8.2Hz), 6.01(1H,s), 6.86–6.94(4H,m), 7.31–7.37(1H,m), 7.49(1H,d,J=8.4Hz), 7.64(1H,dd,J=2.6,8.4Hz), 8.15(1H,d,J=2.6Hz).

[1281] [実施例132] 3-(3-(6-(4-フルオロフェノキシメチル)—ピリジン—3—イルメチル)—イソキサゾール—5—イル)—ピリジン—2, 6—ジアミン

[1282] [化512]



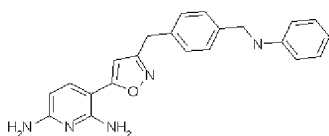
窒素雰囲気下、製造例72-1-3に記載の2-(4-フルオロフェノキシメチル)—5-(2-ニトロビニル)—ピリジン(50.0mg、0.181mmol)のメタノール(5.00mL)溶液に、室温でリチウムメトキシド(13.7mg、0.362mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に無水ジクロロメタン(4.00ml)と無水テトラヒドロフラン(2.00ml)を加えた。ドライアイス—エタノールバス下(−78°C)で反応混合物にチタニウム(IV)クロリド(63.7 μ L、0.579mmol)を滴下し、その

後0℃で40分間攪拌した。氷冷下(0℃)、反応混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し粗生成物(43.0mg)を得た。この粗生成物(20.0mg)に、製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン(4.00mg、0.030mmol)のテトラヒドロフラン(5.00mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(12.5 μ L、0.090mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(1.53mg, 25.4%)をジトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 392.18(MH⁺)

[1283] [実施例133] 3-(3-(4-フェニルアミノメチル-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1284] [化513]



製造例73-1-6に記載の(4-フェニルアミノメチル-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライド(150mg、0.546mmol)と製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン(46.4mg、0.348mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、トリエチルアミン(104 μ L、0.748mmol)を加えた。その混合物を室温で7時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1~1:2~酢酸エチル)で精製し、標記化合物(26mg、13%)を得た。

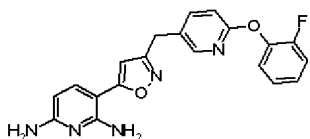
¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.00(2H,s), 4.31(2H,brs), 4.46(2H,brs), 5.25(2H,brs), 5.90-5.92(1H,m), 5.99(1H,s), 6.62-6.64(2H,m), 6.69-6.73(1H,m), 7.15-7.20(2H,m), 7.25-7.27(1H,m), 7.32-7.34(2H,m), 7.47-7.49(1H,m).

なお、PhNHCH₂のアミノ基上のプロトンは、NMRチャート上では観測されなかった。

。

[1285] [実施例134] 3-(3-(6-(2-フルオロフェノキシ)-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1286] [化514]

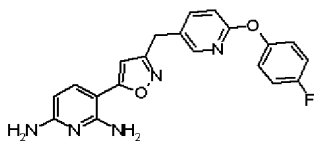


製造例74-1-4に記載の(6-(2-フルオロフェノキシ)-ピリジン-3-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(28mg)とテトラヒドロフラン(1mL)の混合物に、製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン(10mg、0.075 mmol)とトリエチルアミン(21 μ L、0.15mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。同温で反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルのみ)にて精製し、標記化合物(13mg、45%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.96(2H,s), 4.50(2H,brs), 5.27(2H,brs), 5.93(1H,d,J=8.4Hz), 5.99(1H,s), 6.96(1H,d,J=8.6Hz), 7.16-7.23(4H,m), 7.48(1H,d,J=8.2Hz), 7.62(1H,dd,J=2.6,8.4Hz), 8.08(1H,d,J=2.6Hz).

[1287] [実施例135] 3-(3-(6-(4-フルオロフェノキシ)-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1288] [化515]



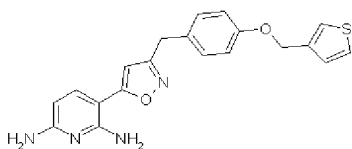
製造例75-1-4に記載の(6-(4-フルオロフェノキシ)-ピリジン-3-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(25mg)とテトラヒドロフラン(1mL)の混合物に、製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン(8mg、0.060 mmol)とトリエチルアミン(17 μ L、0.12mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。同温で反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、

減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(8.7mg、38%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.95(2H,s), 5.81(2H,brs), 5.83(1H,d,J=8.4Hz), 6.12(2H,brs), 6.41(1H,s), 7.00(1H,d,J=8.4Hz), 7.14–7.18(2H,m), 7.21–7.26(2H,m), 7.52(1H,d,J=8.4Hz), 7.78(1H,dd,J=2.4,8.4Hz), 8.12(1H,d,J=2.6Hz).

[1289] [実施例136] 3-(3-(4-(チオフエン-3-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1290] [化516]

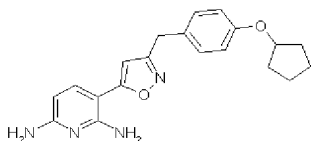


製造例77-1-4に記載の(4-(チオフエン-3-イルメトキシ)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライド(150mg、0.532mmol)と製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン(45.2mg、0.339mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、トリエチルアミン(185 μL 、1.33mmol)を加えた。その反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル)で精製し、標記化合物(73mg、36%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.87(2H,s), 5.06(2H,s), 5.79(2H,brs), 5.81–5.83(1H,m), 6.11(2H,brs), 6.34(1H,s), 6.94–6.96(2H,m), 7.15–7.17(1H,m), 7.20–7.22(2H,m), 7.50–7.56(3H,m).

[1291] [実施例137] 3-(3-(4-(シクロペンチルオキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1292] [化517]

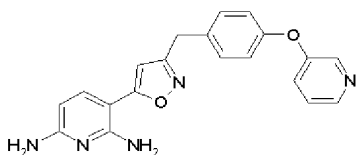


製造例78-1-4に記載の(4-シクロペンチルオキシフェニル)-アセトヒドロキシモイルクロライド(150mg、0.592mmol)と製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン(50.3mg、0.378mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、トリエチルアミン(206 μ L、1.48mmol)を加えた。その反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル)で精製し、標記化合物(64mg、31%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.56-1.58(2H,m), 1.67-1.68(4H,m), 1.88-1.89(2H,m), 3.86(2H,s), 4.76-4.77(1H,m), 5.79(2H,brs), 5.81-5.84(1H,m), 6.10(2H,brs), 6.34(1H,s), 6.82-6.84(2H,m), 7.17-7.19(2H,m), 7.50-7.52(1H,m).

[1293] [実施例138] 3-(3-(4-(ピリジン-3-イルオキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1294] [化518]



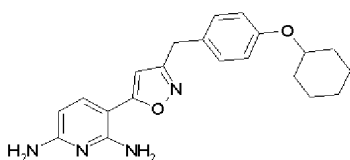
窒素雰囲気下、製造例76-1-3に記載の3-(4-(2-ニトロエチル)-フェノキシ)-ピリジン(819mg、3.35mmol)のメタノール(10.0mL)溶液に、室温でリチウムメトキシド(254mg、6.70mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に無水ジクロロメタン(15.0ml)と無水テトラヒドロフラン(7.00ml)を加えた。ドライアイス-エタノールバス下(-78°C)で反応混合物にチタニウム(IV)クロリド(1.18mL、10.7mmol)を滴下し、その後室温で30分間攪拌した。氷冷下(0°C)、反応混合物に重曹水、酢酸エチルを加え、セライトを用いてろ過した。ろ液の有機層を酢酸エチルで抽出し、その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し粗生成物(400mg)を得た。この粗生成物(150mg)、製造例13-1-3に記載の3-

エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン(40.0mg、0.300mmol)のテトラヒドロフラン(5.00mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(125 μ L、0.900mmol)を加え、60°Cで3時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=3:1→5:1)で精製し、標記化合物(17.0mg、15.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD) δ (ppm): 3.96(2H,s), 5.81(2H,brs), 5.84(1H,d,J=8.4 Hz), 6.12(2H,brs), 6.40(1H,s), 7.04(2H,d,J=8.8Hz), 7.36(2H,d,J=8.8Hz), 7.40–7.42(2H,m), 7.53(1H,d,J=8.4Hz), 8.35–8.38(2H,m).

[1295] [実施例139] 3-(3-(4-シクロヘキシルオキシ-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1296] [化519]



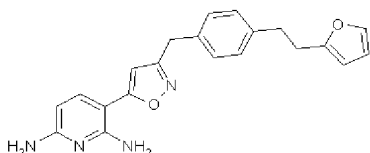
製造例79-1-4に記載の(4-シクロヘキシルオキシ-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライド(150mg、0.56mmol)と製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン(47.6mg、0.357mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、トリエチルアミン(195 μ L、1.4mmol)を加えた。その反応混合物を室温で4時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1~酢酸エチル)で精製し、標記化合物(83mg、41%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.24–1.41(3H,m), 1.46–1.52(3H,m), 1.79–1.80(2H,m), 1.97–1.99(2H,m), 3.94(2H,s), 4.18–4.24(1H,b), 4.46(2H,brs), 5.25(2H,brs), 5.90–5.93(1H,m), 6.00(1H,s), 6.84–6.86(2H,m), 7.16–7.18(2H,m), 7.47–7.49(1H,m).

[1297] [実施例140] 3-(3-(4-(2-フラン-2-イル-エチル)-ベンジル)-イソキサ

ゾール—5—イル) —ピリジン—2, 6—ジアミン

[1298] [化520]

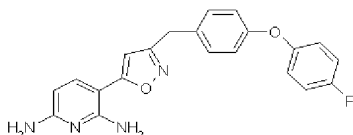


製造例80-1-7に記載の(4-(2-フラン-2-イル-エチル)フェニル) —アセトヒドロキシモイル クロリド(100mg、0.38mmol)とテトラヒドロフラン(3mL)の混合物に、製造例13-1-3に記載の3-エチニル—ピリジン—2, 6—ジアミン(25.3mg、0.19mmol)とトリエチルアミン(0.1mL、0.76mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチル加え、有機層を分離した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:1ついで酢酸エチル)で精製し標記化合物(50mg、72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.88—2.98(4H,m), 3.98(2H,s), 4.47(2H,brs), 5.26(2H,brs), 5.91(1H,d,J=8.4Hz), 5.97(1H,d,J=3.2Hz), 5.99(1H,s), 6.27(1H,dd,J=2.0,3.2Hz), 7.13(2H,d,J=8.0Hz), 7.23(2H,d,J=8.0Hz), 7.31(1H,d,J=2.0Hz), 7.47(1H,d,J=8.4Hz).

[1299] [実施例141] 3-(3-(4-(4-フルオロフェノキシ) —ベンジル) —イソキサゾール—5—イル) —ピリジン—2, 6—ジアミン

[1300] [化521]



窒素雰囲気下、製造例141-1-3に記載の(4-(4-フルオロフェノキシ) —フェニル) —アセトヒドロキシモイル クロリド(290mg、1.04mmol)と製造例13-1-3に記載の3-エチニル—ピリジン—2, 6—ジアミン(40.0mg、0.300mmol)のテトラヒドロフラン(5.00mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(105 μL 、0.750mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶

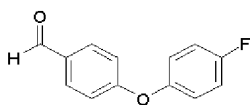
媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=3:1→酢酸エチル)で精製し、標記化合物(38.1mg、33.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.94(2H,s), 5.81(2H,brs), 5.83(1H,d,J=8.0Hz), 6.12(2H,brs), 6.39(1H,s), 6.95(2H,d,J=8.4Hz), 7.03–7.06(2H,m), 7.19–7.24(2H,m), 7.31(2H,d,J=8.4Hz), 7.52(1H,d,J=8.0Hz).

出発物質(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)アセトヒドロキシモイルクロリドは以下の方法で合成した。

[1301] [製造例141-1-1]4-(4-フルオロフェノキシ)ベンズアルデヒド

[1302] [化522]

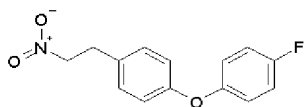


窒素雰囲気下、4-フルオロフェノール(5.00g、44.6mmol)、4-フルオロベンズアルデヒド(4.00g、32.2mmol)、のN,N-ジメチルホルムアミド(40.0mL)溶液に、炭酸カリウム(13.4g、96.6mmol)を加え、80℃で21時間攪拌した。その後、反応溶液を室温に戻し水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:15→1:10)で精製し、標記化合物(6.60g、90.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 7.02–7.11(6H,m), 7.85(2H,d,J=8.8Hz), 9.91(1H,s).

[1303] [製造例141-1-2]4-(4-フルオロフェノキシ)-1-(2-ニトロエチル)ベンゼン

[1304] [化523]



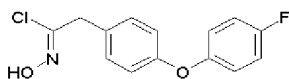
窒素雰囲気下、製造例141-1-1に記載の4-(4-フルオロフェノキシ)ベンズアルデヒド(3.00g、48.4mmol)、酢酸(30.0mL)溶液に、室温でニトロメタン

(4. 03g、66. 0mmol)、酢酸アンモニウム(2. 03g、26. 4mmol)を加え、110℃で4時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し粗生成物(3. 4g)を得た。この粗生成物(3. 4g)と酢酸(3. 00mL)のジメチルスルホキシド(30. 0mL)溶液に、適宜冷却しながら室温で水素化ホウ素ナトリウム(793mg、21. 0mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。その後、適宜冷却しながら室温で水を滴下した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:3→1:1)で精製し、標記化合物(1. 80g、52. 6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.21(2H,t,J=6.8Hz), 4.84(2H,t,J=6.8Hz), 6.93(2H,d,J=8.4Hz), 7.03–7.06(2H,m), 7.22(2H,t,J=8.8Hz), 7.29(2H,d,J=8.4Hz).

[1305] [製造例141-1-3] (4-(4-フルオロフェノキシ)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリド

[1306] [化524]



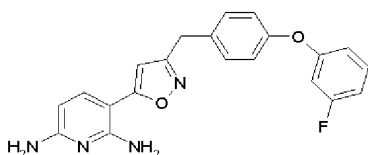
窒素雰囲気下、製造例141-1-2に記載の4-(4-フルオロフェノキシ)-1-(2-ニトロエチル)-ベンゼン(500mg、1. 91mmol)のメタノール(20. 0mL)溶液に、室温でリチウムメトキシド(145mg、3. 82mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に無水ジクロロメタン(20. 0mL)と無水テトラヒドロフラン(5. 00mL)を加えた。ドライアイス-エタノールバス下(-78℃)で反応混合物にチタニウム(IV)クロリド(525 μL 、4. 78mmol)を滴下し、その後室温で30分間攪拌した。氷冷下(0℃)、反応混合物に水、酢酸エチル、を加え、有機層を分離した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物(500m

g, 93. 6%)を粗生成物として得た。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.80(2H,s), 6.95–6.97(2H,m), 7.05–7.08(2H,m), 7.21–7.27(4H,m), 11.73(1H,s).

[1307] [実施例142] 3-(3-(4-(3-フルオロフェノキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン

[1308] [化525]

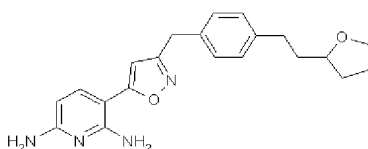


製造例81-1-2に記載の(4-(3-フルオロフェノキシ)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(210mg、0. 622mmol)と製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2, 6-ジアミン(30. 0mg、0. 225mmol)のテトラヒドロフラン(5. 00mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(94. 1 μ L、0. 675mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=2:1)で精製し、標記化合物(29. 0mg、34. 2%)を得た。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.97(2H,s), 5.81(2H,brs), 5.84(1H,d,J=8.4Hz), 6.12(2H,brs), 6.41(1H,s), 6.79–6.81(1H,m), 6.84–6.87(1H,m), 6.93–6.98(1H,m), 7.03(2H,d,J=8.8Hz), 7.36(2H,d,J=8.4Hz), 7.39–7.43(1H,m), 7.53(1H,d,J=8.4Hz).

[1309] [実施例143] 3-(3-(4-(2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-エチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン

[1310] [化526]



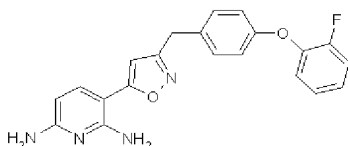
製造例82-1-6に記載の(4-(2-テトラヒドロフラン-2-イル-エチル)-フェ

ニル)－アセトヒドロキシモイル クロリド(145mg、0.54mmol)とテトラヒドロフラン(3 mL)の混合物に、製造例13－1－3に記載の3－エチニル－ピリジン－2,6－ジアミン(36mg、0.27mmol)とトリエチルアミン(0.15mL、1.08mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を分離した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘプタン＝1：1ついで酢酸エチル)で精製し標記化合物(76mg、77%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.40–1.55(1H,m), 1.70–2.00(5H,m), 2.60–2.80(2H,m), 3.70–3.90(3H,m), 3.91(2H,s), 4.47(2H,brs), 5.26(2H,brs), 5.91(1H,d,J=8.4Hz), 5.99(1H,s), 7.16(2H,d,J=8.4Hz), 7.20(2H,d,J=8.4Hz), 7.47(1H,d,J=8.4Hz).

[1311] [実施例144] 3－(3－(4－(2－フルオロフェノキシ)－ベンジル)－イソキサゾール－5－イル)－ピリジン－2,6－ジアミン

[1312] [化527]

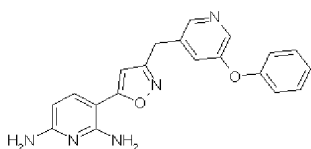


製造例83－1－3に記載の(4－(2－フルオロフェノキシ)－フェニル)－アセトヒドロキシモイル クロリド(210mg、0.622mmol)と製造例13－1－3に記載の3－エチニル－ピリジン－2,6－ジアミン(30.0mg、0.225mmol)のテトラヒドロフラン(5.00mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(94.1 μL 、0.675mmol)を加え、室温16時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘプタン＝2：1)で精製し、標記化合物(41.7mg、49.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.94(2H,s), 5.81(2H,brs), 5.82–5.85(1H,m), 6.12(2H,brs), 6.39(1H,s), 6.92–6.95(2H,m), 7.13–7.24(3H,m), 7.30–7.32(2H,m), 7.35–7.41(1H,m), 7.51–7.54(1H,m).

[1313] [実施例145] 3-(3-(5-フェノキシ-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1314] [化528]



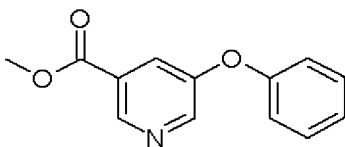
製造例145-1-4に記載の3-(2-ニトロ-エチル)-5-フェノキシ-ピリジン(210mg、0.860mmol)のメタノール(5mL)溶液にリチウム メトキサイド(65mg、1.72mmol)を加え、室温で25分間攪拌した。その反応混合物を減圧下濃縮した。その残渣のテトラヒドロフラン(5mL)と塩化メチレン(5mL)との懸濁液に、窒素雰囲気下、-78℃で四塩化チタン(IV)(236 μ L、2.15mmol)を加え、0℃で50分間攪拌した。反応混合物に0℃で炭酸水素ナトリウムと水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。その残渣のテトラヒドロフラン(4mL)溶液に製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン(15mg、0.11mmol)とトリエチルアミン(240 μ L、1.72mmol)を加え、50℃で1時間15分攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(5.6mg、1.1%)をジトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI)(MH⁺) 360.02(MH⁺)

出発物質3-(2-ニトロ-エチル)-5-フェノキシ-ピリジンは、以下の方法で合成した。

[1315] [製造例145-1-1] 5-フェノキシ-ニコチン酸 アシッド メチル エステル

[1316] [化529]

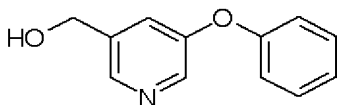


5-ヒドロキシ-ニコチン酸 メチル エステル(903mg、5.90mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)、N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、0℃でジフェニルヨードニウム クロライド(1.87g、5.90mmol)、ポタシウム t-ブトキシド(662mg、5.90mmol)を加え、室温で2時間30分攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、標記化合物(1.11g、82%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.93(3H,s), 7.04–7.06(2H,m), 7.19–7.23(1H,m), 7.39–7.43(2H,m), 7.83(1H,dd,J=1.7,2.9Hz), 8.57(1H,d,J=2.9Hz), 8.95(1H,d,J=1.7Hz).

[1317] [製造例145-1-2] (5-フェノキシ-ピリジン-3-イル) -メタノール

[1318] [化530]

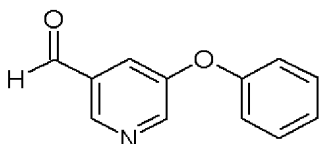


水素化リチウムアルミニウム(689mg、14.5mmol、純度80%)のテトラヒドロフラン(20mL)懸濁液に、0℃で製造例145-1-1に記載の5-フェノキシ-ニコチン酸 メチル エステル(1.11g、4.84mmol)を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物に0℃で水(689 μL)、5N 水酸化ナトリウム水溶液(689 μL)、水(2.07mL)を順に加え、セライトを用いてろ過を行った。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)にて精製し、標記化合物(756mg、78%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.77(1H,t,J=5.9Hz), 4.73(2H,d,J=5.9Hz), 7.03–7.06(2H,m), 7.15–7.19(1H,m), 7.32–7.33(1H,m), 7.36–7.40(2H,m), 8.33–8.34(2H,m).

[1319] [製造例145-1-3]5-フェノキシ-ピリジン-3-カルバルデヒド

[1320] [化531]

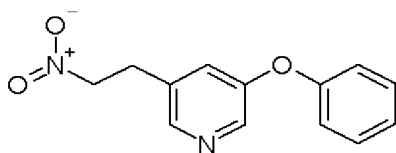


製造例145-1-2に記載の(5-フェノキシ-ピリジン-3-イル)-メタノール(756mg、3.76mmol)の塩化メチレン(20mL)溶液に二酸化マンガン(IV)(3.27g、37.6mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。不溶物をセライトろ過により取り除いた後、そのろ液を減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=2:1~1:1)にて精製し、標記化合物(607mg、81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 7.06–7.08(2H,m), 7.22–7.26(1H,m), 7.41–7.45(2H,m), 7.64(1H,dd, $J=1.7,2.9\text{Hz}$), 8.66(1H,d, $J=2.9\text{Hz}$), 8.79(1H,d, $J=1.7\text{Hz}$), 10.1(1H, s).

[1321] [製造例145-1-4]3-(2-ニトロ-エチル)-5-フェノキシ-ピリジン

[1322] [化532]



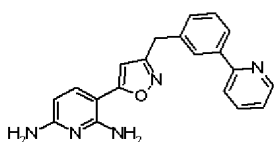
製造例145-1-3に記載の5-フェノキシ-ピリジン-3-カルバルデヒド(607mg、3.05mmol)の酢酸(15mL)溶液にニトロメタン(826 μL 、15.3mmol)と酢酸アンモニウム(470mg、6.10mmol)を加え、窒素雰囲気下、100°Cで3時間攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。その残渣のジメチルスルホキサイド(10mL)と酢酸(1mL)との溶液に水素化ホウ素ナトリウム(182mg、4.58mmol)を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物に、適宜冷却しながら室温で炭酸水素ナトリウムと水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで洗浄後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラ

フイー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)にて精製し、標記化合物(210mg、28%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.34(2H,t,J=6.8Hz), 4.65(2H,t,J=6.8Hz), 7.05–7.07(2H,m), 7.28–7.32(1H,m), 7.38(1H,s), 7.44–7.48(2H,m), 8.23–8.24(2H,m).

[1323] [実施例146] 3-(3-(3-ピリジン-2-イル-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン

[1324] [化533]

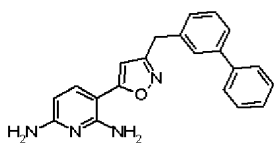


製造例84-1-3に記載の(3-(ピリジン-2-イル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(50mg)とテトラヒドロフラン(2mL)の混合物に、製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2, 6-ジアミン(6.0mg、0.045mmol)とトリエチルアミン(38 μL 、0.27mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。同温で反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し標記化合物を粗体として得た。次いで、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(3.7mg、14%)をジトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 344.24(MH^+)

[1325] [実施例147] 3-(3-ビフェニル-3-イルメチル-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン

[1326] [化534]



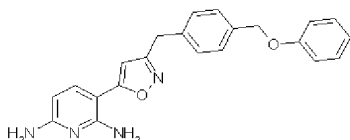
製造例85-1-3に記載のビフェニル-3-イル-アセトヒドロキシモイル クロリド(60mg)とテトラヒドロフラン(3mL)の混合物に、製造例13-1-3に記載の3-エチ

ニル-ピリジン-2, 6-ジアミン(15mg, 0.11mmol)とトリエチルアミン(94 μ L, 0.68mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。同温で反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し標記化合物を粗体として得た。次いで、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(32mg, 62%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 343.18(MH^+)

[1327] [実施例148] 3-(3-(4-フェノキシメチル-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン

[1328] [化535]

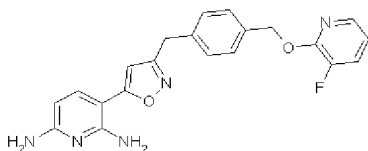


製造例86-1-5に記載の(4-フェノキシメチル-フェニル)-アセトヒドロキシモイルクロライド(150mg, 0.545mmol)と製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2, 6-ジアミン(46.3mg, 0.348mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、トリエチルアミン(104 μ L, 0.747mmol)を加えた。その反応混合物を室温で1時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(45mg, 22%)を得た。

1H -NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 4.03(2H, s), 4.46(2H, brs), 5.05(2H, s), 5.25(2H, brs), 5.91-5.93(1H, m), 5.99(1H, s), 6.97-6.99(3H, m), 7.26-7.32(4H, m), 7.40-7.42(2H, m), 7.47-7.49(1H, m).

[1329] [実施例149] 3-(3-(4-(3-フルオロ-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン

[1330] [化536]



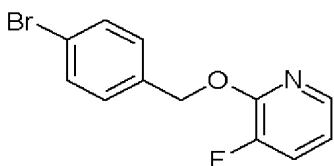
製造例149-1-4に記載の(4-(3-フルオロピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライド(33mg、0.11mmol)のテトラヒドロフラン(2mL)溶液に製造例13-1-3に記載の3-エチニルピリジン-2,6-ジアミン(10mg、75 μ mol)とトリエチルアミン(21 μ L、0.15mmol)を加え、窒素雰囲気下、50°Cで2時間25分攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=20:1)にて精製し、標記化合物(27mg、92%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.97(2H,s), 5.23(2H,s), 5.80(2H,s), 5.83(1H,d,J=8.4Hz), 6.11(2H,s), 6.39(1H,s), 7.35(2H,d,J=8.2Hz), 7.39(1H,dd,J=4.6,8.2Hz), 7.43(2H,d,J=8.2Hz), 7.51(1H,d,J=8.4Hz), 7.66(1H,dd,J=1.6,8.4Hz), 7.98(1H,dd,J=1.6,4.8Hz).

出発物質(4-(3-フルオロピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライドは、以下の方法で合成した。

[1331] [製造例149-1-1] 2-(4-ブロモベンジルオキシ)-3-フルオロピリジン

[1332] [化537]

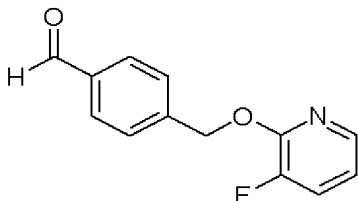


(4-ブロモフェニル)-メタノール(1.56g、8.34mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(15mL)溶液に水素化ナトリウム(401mg、8.35mmol、50% in oil)を加え、室温で5分間攪拌した。続いて、その混合物に2-クロロ-3-フルオロピリジン(967mg、7.35mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液を加え、室温

で1時間10分攪拌した。その反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝2：1）にて精製し、標記化合物（2.03g、98%）を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.13(2H,s), 7.17(1H,dd,J=4.4,8.1Hz), 7.20(1H,dd,J=2.0,8.1Hz), 7.34(2H,d,J=8.4Hz), 7.54(2H,d,J=8.4Hz), 8.02(1H,dd,J=2.0,4.4Hz).

[1333] [製造例149-1-2] 4-(3-フルオロ-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンズアルデヒド

[1334] [化538]

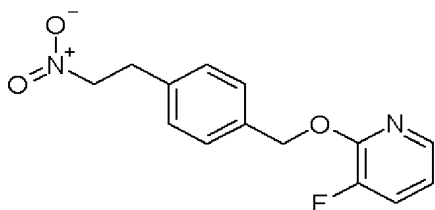


製造例149-1-1に記載の2-(4-ブロモ-ベンジルオキシ)-3-フルオロ-ピリジン（2.03g、7.20mmol）のテトラヒドロフラン（40mL）溶液に、窒素雰囲気下、 -78°C でn-ブチルリチウム（5.04mL、1.6Mヘキサン溶液、7.92mmol）を加え、 -78°C で45分間攪拌した。続いて、反応混合物に -78°C でN,N-ジメチルホルムアミド（725 μL 、9.36mmol）を加え、室温まで昇温させながら1時間10分攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝2：1）にて精製し、標記化合物（887mg、53%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.26(2H,s), 7.17-7.26(2H,m), 7.64(2H,d,J=8.1Hz), 7.94(2H,d,J=8.0Hz), 8.05(1H,dd,J=1.8,4.4Hz), 10.0(1H,s).

[1335] [製造例149-1-3] 3-フルオロ-2-(4-(2-ニトロ-エチル)-ベンジルオキシ)-ピリジン

[1336] [化539]

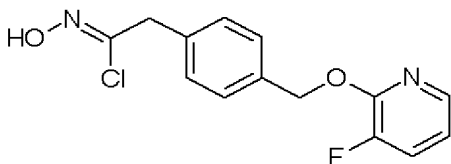


製造例149-1-2に記載の4-(3-フルオロピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンズアルデヒド(887mg、3.84mmol)の酢酸(20mL)溶液にニトロメタン(1.04mL、19.2mmol)、酢酸アンモニウム(592mg、7.68mmol)を加え、窒素雰囲気下、100℃で4時間30分攪拌した。反応混合物に0℃で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。その残渣のジメチルスルホキシド(20mL)と酢酸(1mL)との溶液に水素化ホウ素ナトリウム(291mg、7.68mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応溶液に、適宜冷却しながら室温で炭酸水素ナトリウムと水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、標記化合物(674mg、64%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.33(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.62(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 5.15(2H, s), 7.16(1H, dd, $J=4.8, 8.0\text{Hz}$), 7.20(1H, dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$), 7.23–7.25(2H, m), 7.41(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.00(1H, dd, $J=1.6, 4.4\text{Hz}$).

[1337] [製造例149-1-4] (4-(3-フルオロピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロライド

[1338] [化540]



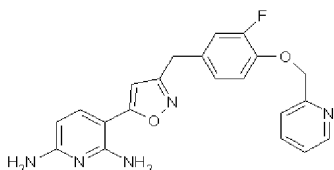
製造例149-1-3に記載の3-フルオロ-2-(4-(2-ニトロエチル)-ベンジルオキシ)-ピリジン(674mg、2.44mmol)のメタノール(10mL)溶液にリチウムメトキシド(185mg、4.87mmol)を加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物を

減圧下濃縮した。その残渣のテトラヒドロフラン(10mL)と塩化メチレン(10mL)との懸濁液に、窒素雰囲気下、 -78°C で四塩化チタン(IV) ($590\mu\text{L}$, 5.37mmol)を加え、 0°C で1時間攪拌した。反応混合物に 0°C で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、中性シリカゲルを用いてろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(629mg , 88%)を得た。この化合物は、これ以上精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): $3.82(2\text{H}, \text{s})$, $5.17(2\text{H}, \text{s})$, $7.17(1\text{H}, \text{ddd}, J=0.4, 4.8, 8.0\text{Hz})$, $7.23(1\text{H}, \text{dd}, J=1.6, 8.0\text{Hz})$, $7.32(2\text{H}, \text{d}, J=7.9\text{Hz})$, $7.43(2\text{H}, \text{d}, J=7.9\text{Hz})$, $7.64(1\text{H}, \text{s})$, $8.01(1\text{H}, \text{dd}, J=1.7, 4.6\text{Hz})$.

[1339] [実施例150] 3-(3-(3-フルオロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン

[1340] [化541]



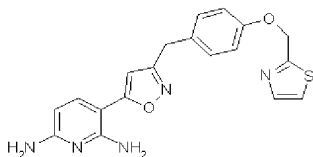
窒素雰囲気下、製造例87-1-3に記載の2-(2-フルオロ-4-(2-ニトローエチル)-フェノキシメチル)-ピリジン(500mg , 1.81mmol)のメタノール(20.0mL)溶液に、室温でリチウムメトキド(137mg , 3.61mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に無水ジクロロメタン(15.0mL)と無水テトラヒドロフラン(7.00mL)を加えた。ドライアイス-エタノールバス下(-78°C)で反応混合物にチタニウム(IV)クロリド($656\mu\text{L}$, 5.97mmol)を滴下し、その後室温で30分間攪拌した。氷冷下(0°C)、反応混合物に重曹水、酢酸エチルを加え、セライトを用いてろ過した。ろ液の有機層を酢酸エチルで抽出し、その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し粗生成物(300mg)を得た。この粗生成物(150mg)、製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2, 6-ジアミン(30.0mg , 0.225mmol)のテトラヒドロフラン(5.00mL)溶液に、室温でトリエチルアミン($94.1\mu\text{L}$, 0.675mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽

出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=2:1→10:1)で精製し、標記化合物(35.0mg、39.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.90(2H,s), 5.22(2H,s), 5.80(2H,brs), 5.83(1H,d,J=8.8Hz), 6.12(2H,brs), 6.38(1H,s), 7.04(1H,d,J=8.4Hz), 7.15–7.23(2H,m), 7.34–7.37(1H,m), 7.52(2H,d,J=8.0Hz), 7.85(1H,t,J=8.0Hz), 8.58(1H,d,J=8.8Hz).

[1341] [実施例151] 3-(3-(4-(チアゾール-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1342] [化542]



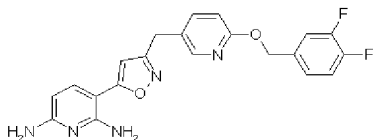
製造例18-1-1に記載の4-(5-(2,6-ジアミノピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(50mg、0.18mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、5N 水酸化ナトリウム水溶液(35.4 μL 、0.18mmol)を加え、1分間超音波を照射した。反応溶液を減圧下濃縮し白色固体を得た。この固体とN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)の懸濁液に、製造例88-1-2に記載の2-クロロメチル-チアゾール(28.4mg、0.21mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液を加え、60°Cで3時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却した後、水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、標記化合物(43.0mg、64%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.89(2H,s), 5.41(2H,s), 5.79(2H,brs), 5.82(1H,d,J=8.8Hz), 6.11(2H,brs), 6.35(1H,s), 7.01(2H,d,J=8.8Hz), 7.24(2H,d,J=8.8Hz), 7.51(1H,d,J=8.4Hz), 7.77(1H,d,J=3.6Hz), 7.83(1H,d,J=3.2Hz).

[1343] [実施例152] 3-(3-(6-(3,4-ジフルオロベンジルオキシ)-ピリジン-3-

イルメチル)－イソキサゾール－5－イル)－ピリジン－2, 6－ジアミン

[1344] [化543]

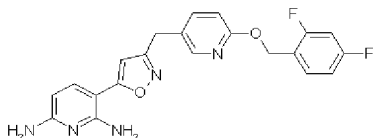


製造例13－1－3に記載の3－エチニル－ピリジン－2, 6－ジアミン(40mg、0. 30mmol)と製造例89－1－1に記載の(6－(3, 4－ジフルオロ－ベンジルオキシ)－ピリジン－3－イル)－アセトヒドロキシモイル クロリド(140mg、0. 45mmol)を用いて実施例3と同様の手法により標記化合物(90mg、73%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.92(2H,s), 5.31(2H,s), 5.81(2H,brs), 5.83(1H,dd,J=1.6,8.0Hz), 6.12(2H,brs), 6.40(1H,d,J=1.6Hz), 6.86(1H,d,J=8.0Hz), 7.28－7.34(1H,m), 7.39－7.47(1H,m), 7.48－7.56(2H,m), 7.65－7.70(1H,m), 8.14(1H,s).

[1345] [実施例153] 3－(3－(6－(2, 4－ジフルオロ－ベンジルオキシ)－ピリジン－3－イルメチル)－イソキサゾール－5－イル)－ピリジン－2, 6－ジアミン

[1346] [化544]

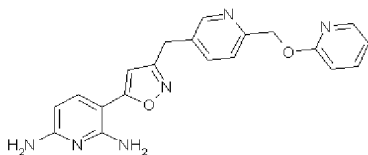


製造例13－1－3に記載の3－エチニル－ピリジン－2, 6－ジアミン(30mg、0. 23mmol)と製造例90－1－1に記載の(6－(2, 4－ジフルオロ－ベンジルオキシ)－ピリジン－3－イル)－アセトヒドロキシモイル クロリド(110mg、0. 34mmol)を用いて実施例12と同様の手法により標記化合物(62mg、67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.92(2H,s), 5.34(2H,s), 5.81(2H,brs), 5.83(1H,d,J=8.0Hz), 6.12(2H,brs), 6.34(1H,s), 6.83(1H,d,J=8.0Hz), 7.07－7.14(1H,m), 7.25－7.33(1H,m), 7.51(1H,d,J=8.0Hz), 7.56－7.64(1H,m), 7.66(1H,dd,J=2.0,8.0Hz), 8.15(1H,d,J=2.0Hz).

[1347] [実施例154] 3－(3－(6－(ピリジン－2－イルオキシメチル)－ピリジン－3－イルメチル)－イソキサゾール－5－イル)－ピリジン－2, 6－ジアミン

[1348] [化545]



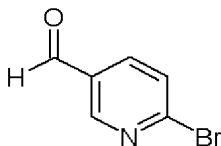
製造例154-1-8に記載の(6-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ピリジン-3-イル)-アセトヒドロキシモイル クロライド(24mg)のテトラヒドロフラン(2mL)溶液に製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2, 6-ジアミン(5. 0mg、38 μ mol)とトリエチルアミン(13 μ L、94 μ mol)を加え、50℃で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=20:1)にて精製し、標記化合物(8. 2mg、58%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.03(2H,s), 4.53(2H,s), 5.28(2H,s), 5.50(2H,s), 5.92(1H,d,J=8.4Hz), 6.00(1H,s), 6.85-6.91(2H,m), 7.43(1H,d,J=7.9Hz), 7.47(1H,d,J=8.4Hz), 7.58-7.62(2H,m), 8.14-8.16(1H,m), 8.58(1H,d,J=2.4Hz).

出発物質(6-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ピリジン-3-イル)-アセトヒドロキシモイル クロライドは、以下方法で合成した。

[1349] [製造例154-1-1]6-ブロモ-ピリジン-3-カルバルデヒド

[1350] [化546]



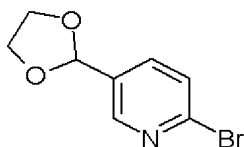
2, 5-ジブロモピリジン(3. 00g、12. 7mmol)のジエチルエーテル(60mL)溶液に、窒素雰囲気下、-78℃でn-ブチルリチウム(7. 99mL、1. 6Mヘキサン溶液、12. 7mmol)を加え、-78℃で50分間攪拌した。続いて、反応混合物にN, N-ジメチルホルムアミド(1. 18mL、15. 2mmol)を加え、室温まで昇温させながら35分間攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を

分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝3：1）にて精製し、標記化合物（1.56g、66%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 7.69(1H, dd, $J=0.73, 8.2\text{Hz}$), 8.03(1H, dd, $J=2.4, 8.2\text{Hz}$), 8.84(1H, dd, $J=0.73, 2.4\text{Hz}$), 10.1(1H, s).

[1351] [製造例154-1-2] 2-ブロモ-5-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-ピリジン

[1352] [化547]

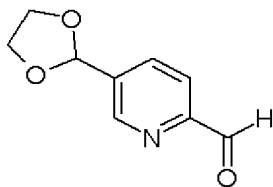


製造例154-1-1に記載の6-ブロモ-ピリジン-3-カルバルデヒド（5.0g、27mmol）のトルエン（100mL）溶液にエチレングリコール（3.0mL、54mmol）とp-トルエンスルホン酸一水和物（512mg、2.7mmol）を加え、窒素雰囲気下、3時間40分間加熱還流した。反応混合物に室温で炭酸水素ナトリウムとび水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝1：1）にて精製し、標記化合物（6.0g、97%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.03–4.13(4H, m), 5.83(1H, s), 7.49–7.52(1H, m), 7.64–7.67(1H, m), 8.46(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

[1353] [製造例154-1-3] 5-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-ピリジン-2-カルバルデヒド

[1354] [化548]



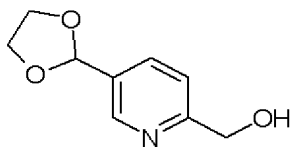
製造例154-1-2に記載の2-ブロモ-5-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-ピリジン（4.77g、20.7mmol）のテトラヒドロフラン（100mL）溶液に、窒素雰囲気下、

−78℃でn-ブチルリチウム(14.3mL、1.6Mヘキサン溶液、22.8mmol)を加え、−78℃で20分間攪拌した。続いて、反応混合物にN,N-ジメチルホルムアミド(1.92mL、24.8mmol)を加え、室温まで昇温させながら15分間攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、標記化合物(1.73g、47%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.07–4.16(4H,m), 5.94(1H,s), 7.98(2H,s), 8.88(1H,s), 10.1(1H,s).

[1355] [製造例154-1-4] (5-[1,3]ジオキソラン-2-イル-ピリジン-2-イル)-メタノール

[1356] [化549]

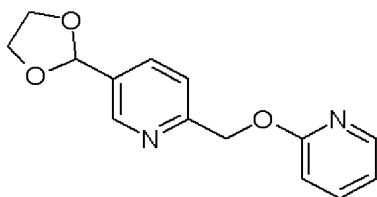


製造例154-1-3に記載の5-[1,3]ジオキソラン-2-イル-ピリジン-2-カルバルデヒド(1.73g、9.66mmol)のエタノール(20mL)とテトラヒドロフラン(20mL)との溶液に水素化ホウ素ナトリウム(731mg、19.3mmol)を加え、室温で25分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:2)にて精製し、標記化合物(1.37g、78%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.65(1H,s), 4.05–4.16(4H,m), 4.78(2H,s), 5.87(1H,s), 7.26–7.28(1H,m), 7.80(1H,dd,J=2.0,8.1Hz), 8.65(1H,d,J=2.0Hz).

[1357] [製造例154-1-5] 5-[1,3]ジオキソラン-2-イル-2-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ピリジン

[1358] [化550]

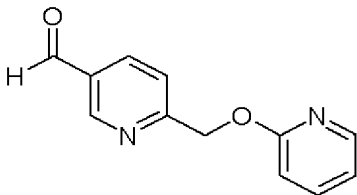


製造例154-1-4に記載の(5-[1,3]ジオキソラン-2-イル-ピリジン-2-イル)-メタノール(1.37g、7.56mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(40mL)溶液に水素化ナトリウム(333mg、8.32mmol、60% in oil)を加え、0℃で5分間攪拌した。続いて、反応混合物に2-フルオロピリジン(716 μ L、8.32mmol)を加え、50℃で45分間攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=2:1~1:1)にて精製し、標記化合物(1.51g、77%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.04–4.15(4H,m), 5.53(2H,s), 5.87(1H,s), 6.86–6.91(2H,m), 7.47(1H,d,J=8.1Hz), 7.58–7.63(1H,m), 7.79(1H,dd,J=2.0,8.2Hz), 8.14–8.16(1H,m), 8.70(1H,d,J=2.0Hz).

[1359] [製造例154-1-6] 6-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ピリジン-3-カルバルデヒド

[1360] [化551]



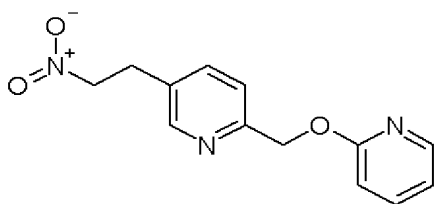
製造例154-1-5に記載の5-[1,3]ジオキソラン-2-イル-2-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ピリジン(1.51g、5.85mmol)のテトラヒドロフラン(15mL)とジメチルスルホキサイド(10mL)との溶液に5N 塩酸水溶液(3mL)を加え、室温で25分間攪拌し、更に60℃で1時間20分間攪拌した。反応混合物に室温で5N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃

縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)にて精製し、標記化合物(603mg、48%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.61(2H,s), 6.90–6.94(2H,m), 7.26–7.66(2H,m), 8.12–8.14(1H,m), 8.17(1H,dd,J=2.0,8.1Hz), 9.05(1H,d,J=1.7Hz), 10.1(1H,s).

[1361] [製造例154-1-7] 5-(2-ニトロエチル)-2-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ピリジン

[1362] [化552]



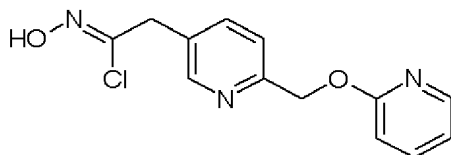
製造例154-1-6に記載の6-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ピリジン-3-カルバルデヒド(504mg、2.35mmol)の酢酸(20mL)溶液にニトロメタン(635 μ L、11.8mmol)と酢酸アンモニウム(363mg、4.71mmol)を加え、窒素雰囲気下、100℃で4時間攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。その残渣のジメチルスルホキシド(25mL)と酢酸(2.5mL)との溶液に水素化ホウ素ナトリウム(178mg、4.71mmol)を加え、室温で25分間攪拌した。反応混合物に室温で炭酸水素ナトリウムと水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)にて精製し、標記化合物(93mg、15%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.38(2H,t,J=6.8Hz), 4.66(2H,t,J=6.8Hz), 5.83(2H,s), 6.90–6.96(2H,m), 7.63–7.70(2H,m), 7.78(1H,dd,J=1.6,8.0Hz), 8.14(1H,dd,J=1.6,4.8Hz), 8.68(1H,d,J=1.2Hz).

[1363] [製造例154-1-8] (6-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ピリジン-3-イル)

ーアセトヒドロキシモイル クロライド

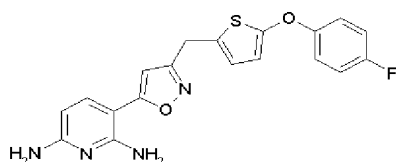
[1364] [化553]



製造例154-1-7に記載の5-(2-ニトロエチル)-2-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ピリジン(93mg、0.36mmol)のメタノール(5mL)溶液にリチウムメトキサイド(27mg、0.72mmol)を加え、室温で5分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。その残渣のテトラヒドロフラン(3mL)と塩化メチレン(3mL)との懸濁液に、窒素雰囲気下、-78℃で四塩化チタン(IV)(87 μ L、0.79mmol)を加え、0℃で2時間攪拌した。更に-78℃で四塩化チタン(IV)(50 μ L、0.46mmol)を加え、0℃で3時間攪拌した。反応混合物に0℃で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(24mg)を得た。この化合物は、これ以上精製することなく次の反応に用いた。

[1365] [実施例155] 3-(3-(5-(4-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1366] [化554]



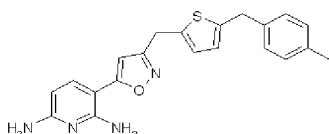
製造例91-1-4に記載の(5-(4-フルオロフェノキシ)チオフエン-2-イル)アセトヒドロキシモイルクロリド(250mg、0.875mmol)と製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン(50.0mg、0.376mmol)のテトラヒドロフラン(5.00mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(157 μ L、1.27mmol)を加え、60℃で3時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン

=2:1→3:1)で精製し、標記化合物(20.9mg、14.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.09(2H,s), 5.82(2H,brs), 5.84(1H,d,J=8.4Hz), 6.14(2H,brs), 6.44(1H,s), 6.51(1H,d,J=3.6Hz), 6.75(1H,d,J=3.6Hz), 7.13–7.16(2H,m), 7.19–7.25(2H,m), 7.54(1H,d,J=8.0Hz).

[1367] [実施例156] 3-(3-(5-(4-メチルベンジル)-チオフェン-2-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1368] [化555]

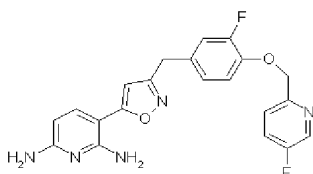


製造例92-1-5に記載の(5-(4-メチルベンジル)-チオフェン-2-イル)アセトヒドロキシモイルクロリド(250mg、0.894mmol)と製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン(50.0mg、0.376mmol)のテトラヒドロフラン(5.00mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(157 μL 、1.13mmol)を加え、60°Cで30分間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=2:1→3:1)で精製し、標記化合物(49.8mg、35.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.25(3H,s), 4.01(2H,s), 4.07(2H,s), 5.80(2H,brs), 5.83(1H,d,J=8.4Hz), 6.13(2H,brs), 6.39(1H,s), 6.69(1H,d,J=3.2Hz), 7.78(1H,d,J=3.2Hz), 7.08–7.13(4H,m), 8.09(1H,d,J=8.4Hz).

[1369] [実施例157] 3-(3-(3-フルオロ-4-(5-フルオロピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1370] [化556]



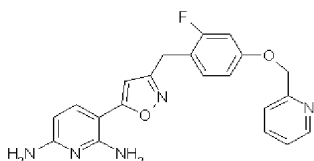
製造例94-1-3に記載の(3-フルオロ-4-(5-フルオロピリジン-2-イル

メトキシ)－フェニル)－アセトヒドロキシモイル クロリド(170mg、0.554mmol)と製造例13－1－3に記載の3－エチニル－ピリジン－2、6－ジアミン(40.0mg、0.300mmol)のテトラヒドロフラン(5.00mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(125 μ L、0.900mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘプタン＝2：1→3：1)で精製し、標記化合物(59.0mg、48.0%)を得た。

^1H －NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.90(2H,s), 5.22(2H,s), 5.80(2H,brs), 5.83(1H,d,J=8.4Hz), 6.11(1H,brs), 6.38(1H,s), 7.05(1H,d,J=8.4Hz), 7.19－7.22(2H,m), 7.51(2H,d,J=8.4Hz), 7.59－7.62(1H,m), 7.76－7.81(1H,m), 8.58(1H,d,J=2.8Hz).

[1371] [実施例158] 3－(3－(2－フルオロ－4－(ピリジン－2－イルメトキシ)－ベンジル)－イソキサゾール－5－イル)－ピリジン－2、6－ジアミン

[1372] [化557]



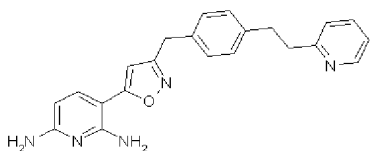
窒素雰囲気下、製造例95－1－3に記載の2－(3－フルオロ－4－(2－ニトロ－エチル)－フェノキシメチル)－ピリジン(400mg、1.45mmol)のメタノール(20.0mL)溶液に、室温でリチウムメトキシド(110mg、2.90mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に無水ジクロロメタン(20.0mL)と無水テトラヒドロフラン(10.0mL)を加えた。ドライアイス－エタノールバス下(－78℃)で反応混合物にチタニウム(IV)クロリド(510 μ L、4.64mmol)を滴下し、室温で60分間攪拌した。氷冷下(0℃)、反応混合物に水、酢酸エチル、テトラヒドロフランを加え、有機層を酢酸エチルで抽出した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ別した。そのろ液を減圧下濃縮し粗生成物(360mg)を得た。この粗生成物(180mg)と製造例13－1－3に記載の3－エ

チニルーピリジン-2, 6-ジアミン(40.0mg、0.300mmol)のテトラヒドロフラン(5.00mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(125 μ L、0.900mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=2:1→3:1)で精製し、さらに逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(3.20mg、1.72%)をジトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 392.19(MH⁺)

[1373] [実施例159] 3-(3-(4-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン

[1374] [化558]

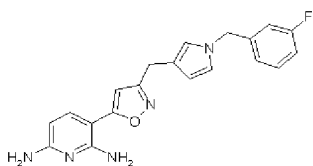


製造例93-1-8に記載の(4-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリド 塩酸塩(780mg、2.51mmol)とジメチルホルムアミド(10mL)の混合物に、製造例13-1-3に記載の3-エチニルーピリジン-2, 6-ジアミン(96mg、0.721mmol)とトリエチルアミン(1.05mL、7.53mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を分離した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=4:6ついで酢酸エチル)で精製し得られた粗体をジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物(80mg、30%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.00-3.10(4H,m), 3.98(2H,s), 4.46(2H,brs), 5.25(2H,brs), 5.91(1H,d,J=8.4Hz), 5.99(1H,s), 7.07(1H,d,J=7.6Hz), 7.12(1H,dd,J=6.0,7.6Hz), 7.15(2H,d,J=8.0Hz), 7.19(2H,d,J=8.0Hz), 7.48(1H,d,J=8.4Hz), 7.57(1H,t,J=7.6Hz), 8.56(1H,d,J=6.0Hz).

[1375] [実施例160] 3-(3-(1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1376] [化559]



製造例160-1-1に記載の1-(3-フルオロベンジル)-3-(2-ニトロエチル)-1H-ピロール(1.7g, 6.9mmol)を用いて製造例57-1-3と同様の手法により1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(1.1g)を得た。

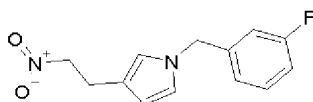
製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン(40mg, 0.30mmol)と上記の1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(400mg, 1.5mmol)を用いて実施例12と同様の手法により標記化合物(4.7mg, 4.3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.71(2H,s), 5.05(2H,s), 5.77(2H,brs), 5.83(1H,d,J=8.0Hz), 5.99(1H,dd,J=2.0,2.0Hz), 6.09(2H,brs), 6.35(1H,s), 6.72(1H,dd,J=2.0,2.0Hz), 6.77(1H,dd,J=2.0,2.0Hz), 6.96-7.01(1H,m), 7.02(1H,d,J=8.0Hz), 7.06-7.12(1H,m), 7.34-7.40(1H,m), 7.51(1H,d,J=8.0Hz).

出発物質1-(3-フルオロベンジル)-3-(2-ニトロエチル)-1H-ピロールは以下の方法で合成した。

[1377] [製造例160-1-1] 1-(3-フルオロベンジル)-3-(2-ニトロエチル)-1H-ピロール

[1378] [化560]



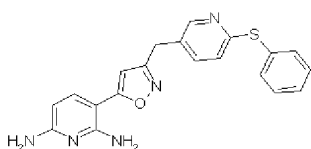
1-(3-フルオロベンジル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド(2.9g, 14mmol)を用い製造例57-1-1から製造例57-1-2と同様の手法により標記化合物

(1. 7g, 48%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.00(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.67(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 5.05(2H, s), 5.94(1H, dd, $J=2.0, 2.0\text{Hz}$), 6.68(1H, dd, $J=2.0, 2.0\text{Hz}$), 6.75(1H, dd, $J=2.0, 2.0\text{Hz}$), 6.90–6.95(1H, m), 6.98(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.06–7.12(1H, m), 7.33–7.49(1H, m).

[1379] [実施例161] 3-(3-(6-フェニルスルファニル-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン

[1380] [化561]

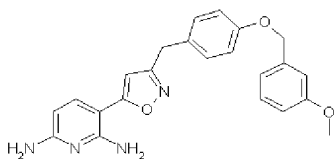


製造例97-1-4に記載の(6-フェニルスルファニル-ピリジン-3-イル)-アセトヒドロキシモイル クロライド(100mg, 0.359mmol)と製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2, 6-ジアミン(15mg, 0.13mmol)のテトラヒドロフラン(4mL)溶液にトリエチルアミン(55 μL , 0.40mmol)を加え、窒素雰囲気下、50°Cで1時間攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)にて精製し、標記化合物(25mg, 58%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.94(2H, s), 4.51(2H, s), 5.26(2H, s), 5.92(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 5.97(1H, s), 6.86(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.37(1H, dd, $J=2.4, 8.2\text{Hz}$), 7.40–7.43(3H, m), 7.46(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.57–7.60(2H, m), 8.39(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

[1381] [実施例162] 3-(3-(4-(3-メトキシ-ベンジルオキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン

[1382] [化562]

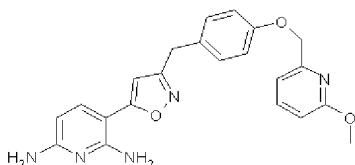


製造例18-1-1に記載の4-(5-(2,6-ジアミノ-ピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(30mg、0.11mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、5N 水酸化ナトリウム水溶液(21.2 μ L、0.11mmol)を加え、1分間超音波を照射した。反応溶液を減圧下濃縮し白色固体を得た。この固体とN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)の混合物に、3-メトキシベンジルクロリド(17.0mg、0.11mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液を加え、60°Cで12時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却した後、水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、標記化合物(34.4mg、81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.75(3H,s), 3.87(2H,s), 5.05(2H,s), 5.89(2H,brs), 5.82(1H,d,J=8.4Hz), 6.10(2H,brs), 6.34(1H,s), 6.86-6.89(1H,m), 6.95(2H,d,J=8.8Hz), 6.98-7.02(2H,m), 7.21(2H,d,J=8.8Hz), 7.29(1H,dd,J=8.0,8.4Hz), 7.51(1H,d,J=8.4Hz).

[1383] [実施例163] 3-(3-(4-(6-メトキシ-ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1384] [化563]



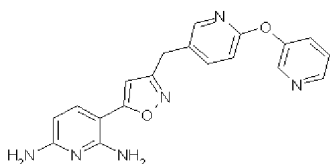
製造例18-1-1に記載の4-(5-(2,6-ジアミノ-ピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(30mg、0.11mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、5N 水酸化ナトリウム水溶液(21.2 μ L、0.11mmol)を加え、1分間超音波を照射した。反応溶液を減圧下濃縮し白色固体を得た。この固体とN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)の混合物に、製造例99-1-2に記載の2-クロロメチル-6-メトキシ-ピリジン(20.0mg、0.13mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液を加え、60°Cで1時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却した後、水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無

水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、標記化合物(26.1mg、61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.85(3H,s), 3.88(2H,s), 5.06(2H,s), 5.79(2H,brs), 5.82(1H,d,J=8.4Hz), 6.11(2H,brs), 6.34(1H,s), 6.75(1H,dd,J=0.8,8.4Hz), 6.98(2H,d,J=8.8Hz), 7.05–7.08(1H,m), 7.20–7.24(2H,m), 7.51(1H,d,J=8.8Hz), 7.69–7.74(1H,m).

[1385] [実施例164] 3-(3-(6-(ピリジン-3-イルオキシ)-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1386] [化564]



製造例100-1-2に記載の5-(2-ニトロエチル)-2-(ピリジン-3-イルオキシ)ピリジン(157.0mg、0.64mmol)とメタノール(6mL)の混合物に、室温にてリチウムメトキシド(48.7mg、1.28mmol)を加え1時間攪拌した。次いで、この反応溶液を減圧下濃縮し白色固体を得た。この固体のジクロロメタン(4mL)とテトラヒドロフラン(2mL)の混合物に、窒素雰囲気下-78℃にて、四塩化チタン(155.0 μL 、1.41mmol)を加え、0℃にて3時間攪拌した。この反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣(30.7mg)、製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン(15.4mg、0.12mmol)、テトラヒドロフラン(1mL)そしてジメチルスルホキシド(1mL)の混合物に、室温にて、トリエチルアミン(32.4 μL 、0.23mmol)を加え、55℃で1時間攪拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、さら

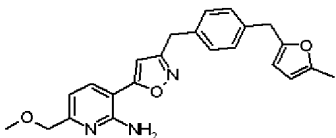
にプレパラティブ薄層クロマトグラフィー (NH シリカゲル、酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (3.6mg、9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.98(2H,s), 4.52(2H,brs), 5.28(2H,brs), 5.93(1H,d,J=8.4Hz), 6.01(1H,s), 6.96(1H,dd,J=0.4,8.4Hz), 7.34(1H,ddd,J=0.8,4.4,8.4Hz), 7.50–7.53(1H,m), 7.66(1H,dd,2.4,8.4Hz), 8.10(1H,dd,J=0.8,2.4Hz), 8.45(1H,dd,J=1.2,1.6,4.8,5.2Hz), 8.50(1H,d,J=2.8Hz).

MS m/e (ESI) 361.05(MH^+)

[1387] [実施例165] 6-メトキシメチル-3-(3-(4-(5-メチル-フラン-2-イルメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1388] [化565]

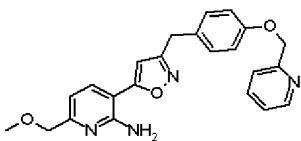


製造例46-1-6に記載の(4-(5-メチル-フラン-2-イルメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリド (11mg、0.043mmol) とテトラヒドロフラン (1mL) の混合物に、室温で製造例26-1-7に記載の3-エチニル-6-メトキシメチル-ピリジン-2-イルアミン (6.5mg、0.035mmol) とトリエチルアミン (9.6 μL 、0.069mmol) を加え、40°Cで3時間攪拌した。反応混合物を室温とし、同温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下溶媒留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘプタン=2:3) で精製し、標記化合物 (9.2mg、58%、純度84%) を原料の3-エチニル-6-メトキシメチル-ピリジン-2-イルアミンとの混じりとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.24(3H,s), 3.46(3H,s), 3.90(2H,s), 4.02(2H,s), 4.42(2H,s), 5.46(2H,brs), 5.85–5.87(2H,m), 6.23(1H,s), 6.81(1H,d,J=7.9Hz), 7.21(4H,s), 7.71(1H,d,J=7.9Hz).

[1389] [実施例166] 6-メトキシメチル-3-(3-(4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1390] [化566]



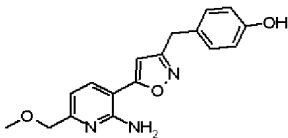
製造例166-1-1に記載の4-(5-(2-アミノ-6-メトキシメチル-ピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(50mg, 0.16mmol)のメタノール(1.5mL)溶液に、1N 水酸化ナトリウム水溶液(160 μ L, 0.16mmol)を加え、減圧下濃縮した。得られた残渣に室温でN,N-ジメチルホルムアミド(1.5mL)を加え、同温で反応混合物に2-ピコリルクロリド(29mg, 0.23mmol、2-ピコリルクロリド塩酸塩に5N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて、2-ピコリルクロリドを調製した。)を加えた。同温で反応混合物を100分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=4:1)で精製し、標記化合物(32mg、52%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.46(3H,s), 3.99(2H,s), 4.41(2H,s), 5.20(2H,s), 5.43(2H,brs), 6.22(1H,s), 6.81(1H,d,J=7.9Hz), 6.95-6.97(2H,m), 7.19-7.24(3H,m), 7.52(1H,d,J=7.9Hz), 7.69-7.73(2H,m), 8.60(1H,d,J=4.2Hz).

出発物質4-(5-(2-アミノ-6-メトキシメチル-ピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノールは、以下の方法で合成した。

[1391] [製造例166-1-1]4-(5-(2-アミノ-6-メトキシメチル-ピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール

[1392] [化567]



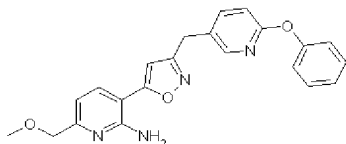
実施例26に記載の3-(3-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-6-メトキシメチル-ピリジン-2-イルアミン(30mg、0.075mmol)とジクロロメタン(1mL)の混合物に、 -78°C でボロン トリブロミド(220 μ L、1Mジクロロメタン溶液、0.22mmol)を加え、 0°C で1時間攪拌した。反応混合物を -78°C に冷

却し、同温でメタノールを加え、過剰のボロン トリブロミドをクエンチした。反応混合物を徐々に室温とし、反応混合物に室温で酢酸ナトリウム水溶液を加え中和後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=2:1)で精製し、標記化合物(4.6mg、20%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.47(3H,s), 3.98(2H,s), 4.43(2H,s), 5.50(2H,brs), 6.22(1H,s), 6.78–6.83(3H,m), 7.13–7.16(2H,m), 7.73(1H,d,J=7.9Hz)

[1393] [実施例167] 6-メトキシメチル-3-(3-(6-フェノキシ-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1394] [化568]

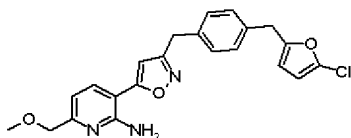


製造例40-1-4に記載の(2-フェノキシ-ピリジン-5-イル)-アセトヒドロキシモイル クロライド(93mg、0.36mmol)と製造例26-1-7に記載の3-エチニル-6-メトキシメチル-ピリジン-2-イルアミン(32mg、0.20mmol)のテトラヒドロフラン(2mL)溶液にトリエチルアミン(55 μL 、0.39mmol)を加え、窒素雰囲気下、50°Cで5時間25分攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)にて精製し、標記化合物(54mg、71%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.35(3H,s), 4.03(2H,s), 4.33(2H,s), 6.31(2H,s), 6.73(1H,d,J=7.7Hz), 6.83(1H,s), 7.00(1H,d,J=8.4Hz), 7.10–7.12(2H,m), 7.18–7.22(1H,m), 7.38–7.44(2H,m), 7.81(1H,dd,J=2.4,8.4Hz), 7.89(1H,d,J=7.9Hz), 8.15(1H,d,J=2.4Hz).

[1395] [実施例168] 3-(3-(4-(5-クロロフラン-2-イルメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-6-メトキシメチル-ピリジン-2-イルアミン

[1396] [化569]



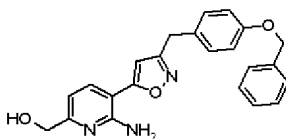
製造例62-1-6に記載の(4-(5-クロロフラン-2-イルメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(25mg、0.088mmol)とテトラヒドロフラン(1mL)の混合物に、室温で製造例26-1-7に記載の3-エチニル-6-メトキシメチル-ピリジン-2-イルアミン(11mg、0.069mmol)とトリエチルアミン(19 μ L、0.14mmol)を加え、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温とし、同温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた)にて精製し、標記化合物を粗体として得た。さらに、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:1)で精製し、標記化合物(7.5mg、27%)を得た。

MS m/e(ESI) 410.10(MH⁺)

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 3.46(3H,s), 3.90(2H,s), 4.03(2H,s), 4.42(2H,s), 5.46(2H,brs), 5.98-5.99(1H,m), 6.04-6.05(1H,m), 6.24(1H,s), 6.81(1H,d,J=7.9Hz), 7.20(2H,d,J=8.1Hz), 7.23(2H,d,J=8.1Hz), 7.72(1H,d,J=7.9Hz).

[1397] [実施例169] (6-アミノ-5-(3-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-メタノール

[1398] [化570]



製造例1-1-3に記載の4-ベンジルオキシ-フェニル-アセトヒドロキシモイル クロリド(9.8mg、0.043mmol)とテトラヒドロフラン(1mL)の混合物に、室温で製造例169-1-2に記載の(6-アミノ-5-エチニル-ピリジン-2-イル)-メタノール(6.1mg、57%純度、0.024mmol)とトリエチルアミン(6.5 μ L、0.047mmol)を加え、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温とし、同温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。得られた残渣を逆

相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた)にて精製し、標記化合物を粗体として得た。さらに、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(3.3mg、36%)を得た。

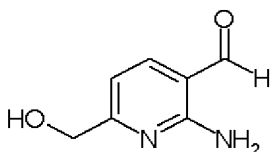
MS m/e (ESI) 388.01(MH^+)

1H -NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 4.00(2H,s), 4.63(2H,s), 5.05(2H,s), 5.52(2H,brs), 6.22(1H,s), 6.63(1H,d,J=7.9Hz), 6.93-6.97(2H,m), 7.19-7.22(2H,m), 7.30-7.44(5H,m), 7.70(1H,d,J=7.9Hz).

出発物質(6-アミノ-5-エチニル-ピリジン-2-イル)-メタノールは、以下の方法で合成した。

[1399] [製造例169-1-1] 2-アミノ-6-ヒドロキシメチル-ピリジン-3-カルバルデヒド

[1400] [化571]

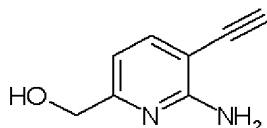


製造例26-1-6に記載の2-アミノ-6-ヒドロキシメチル-ピリジン-3-カルバルデヒド(57mg、0.34mmol)とジクロロメタン(2mL)の混合物に、 $-78^\circ C$ でボロントリブロミド(1.0mL、1Mジクロロメタン溶液、1.0mmol)を加え、 $0^\circ C$ で1時間攪拌した。反応混合物を $-78^\circ C$ とし、同温でメタノールを加え過剰の試薬をクエンチした。反応混合物を徐々に室温とし、28%アンモニア水溶液を加え中和した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=4:1)で精製し、標記化合物(18mg、34%)を得た。

1H -NMR Spectrum ($DMSO-d_6$) δ (ppm): 4.40(2H,d,J=5.9Hz), 5.42(1H,t,J=5.9Hz), 6.86(1H,d,J=7.7Hz), 7.52(2H,brs), 8.00(1H,d,J=7.9Hz), 9.81(1H,s).

[1401] [製造例169-1-2] (6-アミノ-5-エチニル-ピリジン-2-イル)-メタノール

[1402] [化572]

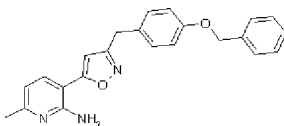


製造例169-1-1に記載の2-アミノ-6-ヒドロキシメチル-ピリジン-3-カルバルデヒド(16mg、0.11mmol)とメタノール(1.5mL)の混合物に、 -10°C でジメチル (1-ジアゾ-2-オキソプロピル)ホスホネート(30mg、0.16mmol)および炭酸カリウム(23mg、0.17mmol)を加え、 0°C で10分間攪拌し、さらに室温で6時間攪拌した。同温で反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(13mg、47%、純度57%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.41(1H,s), 4.60(2H,s), 5.12(2H,brs), 6.56(1H,d,J=7.5Hz), 7.56(1H,d,J=7.7Hz).

[1403] [実施例170] 3-(3-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-6-メチル-ピリジン-2-イルアミン

[1404] [化573]



製造例1-1-3に記載の4-ベンジルオキシ-フェニル アセトヒドロキシモイルクロリド(63mg、0.23mmol)、製造例170-1-5に記載の3-エチニル-6-メチル-ピリジン-2-イルアミン(20mg、0.15mmol)のテトラヒドロフラン(2mL)溶液に、室温でトリエチルアミン($42\mu\text{L}$ 、0.30mmol)を加え、 50°C で4時間攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=2:1)にて精製した後、更に逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた)にて精製し、標記化合物(26mg、34%)をトリフルオロ酢酸

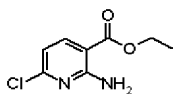
塩として得た。

MS m/e (ESI)(MH^+) 372.23(MH^+)

出発物質3-エチニル-6-メチル-ピリジン-2-イルアミンは、以下の方法で合成した。

[1405] [製造例170-1-1] 2-アミノ-6-クロロ-ニコチン酸 エチル エステル

[1406] [化574]

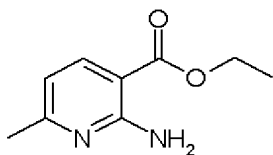


エタノール(20mL)に氷冷下で濃硫酸(10mL)と製造例26-1-1に記載の2-アミノ-6-クロロ-ニコチン酸(6.3g、27mmol、純度75%)を加え、65℃で終夜攪拌した。反応混合物を放冷後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和した。析出した固体をろ取し、標記化合物(4.1g、74%)を得た。

1H -NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 1.38(3H, t, $J=7.1$ Hz), 4.34(2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.62(1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.07(1H, d, $J=8.1$ Hz).

[1407] [製造例170-1-2] 2-アミノ-6-メチル-ニコチン酸 エチル エステル

[1408] [化575]



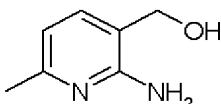
製造例170-1-1に記載の2-アミノ-6-クロロ-ニコチン酸 エチル エステル(2.00g、7.78mmol)の1-メチル-2-ピロリジノン(20mL)溶液に、室温でテトラメチルチン(1.62mL、11.7mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(899mg、0.778mmol)を加え、窒素雰囲気下、130℃で5時間40分攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=3:1)

にて精製した後、更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝2：1）にて精製し、標記化合物（670mg、48%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.38(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.41(3H, s), 4.33(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.49(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.03(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

[1409] [製造例170-1-3] (2-アミノ-6-メチル-ピリジン-3-イル)-メタノール

[1410] [化576]

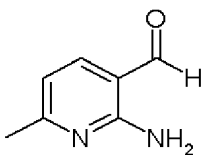


水素化アルミニウムリチウム（706mg、14.9mmol、純度80%）のテトラヒドロフラン（12mL）溶液に、0℃で製造例170-1-2に記載の2-アミノ-6-メチル-ニコチン酸 エチル エステル（670mg、3.72mmol）を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に0℃で水（706 μL ）、5N 水酸化ナトリウム水溶液（706 μL ）、水（2.12mL）を順に加え、Celiteを用いてろ過を行った。ろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝10：1）にて精製し、標記化合物（379mg、74%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.38(3H, s), 4.61(2H, s), 5.08(2H, s), 6.48(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.23(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$).

[1411] [製造例170-1-4] 2-アミノ-6-メチル-ピリジン-3-カルバルデヒド

[1412] [化577]



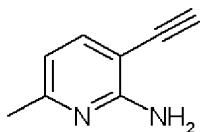
製造例170-1-3に記載の（2-アミノ-6-メチル-ピリジン-3-イル）-メタノール（379mg、2.74mmol）の塩化メチレン（8mL）溶液に、室温で二酸化マンガン（IV）（1.19mg、13.7mmol）を加え、室温で11時間攪拌した。Celiteを用いて反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝1：2）にて精製し、標記化合物（328mg、88%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.44(3H, s), 6.61(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.69(1H, d,

J=7.9Hz), 9.80(1H,s).

[1413] [製造例170-1-5] 3-エチニル-6-メチル-ピリジン-2-イルアミン

[1414] [化578]

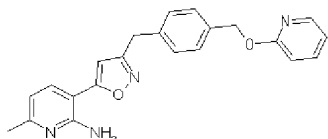


ジイソプロピルアミン(439 μ L、3.13mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に、窒素雰囲気下、 -78°C でn-ブチルリチウム(1.81mL、1.6Mヘキサン溶液、2.89mmol)を加え、 0°C で15分間攪拌した。続いて、反応混合物に -78°C でトリメチルシリルジアゾメタン(1.81mL、2Mテトラヒドロフラン溶液、3.62mmol)を加え、 -78°C で30分間攪拌した。更に、反応混合物に製造例170-1-4に記載の2-アミノ-6-メチル-ピリジン-3-カルバルデヒド(328mg、2.41mmol)のテトラヒドロフラン(2mL)溶液を -78°C で加え、徐々に -30°C まで昇温させながら25分間攪拌した。反応混合物に -78°C で酢酸(414mL、7.23mmol)を加え、徐々に室温まで昇温した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、標記化合物(243mg、76%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.39(3H,s), 3.38(1H,s), 5.07(2H,s), 6.49(1H,d,J=7.7Hz), 7.47(1H,d,J=7.7Hz).

[1415] [実施例171] 6-メチル-3-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1416] [化579]



製造例170-1-5に記載の3-エチニル-6-メチル-ピリジン-2-イルアミン(20mg、0.15mmol)のテトラヒドロフラン(2mL)溶液に、室温で製造例2-1-5に記載の4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル-アセトヒドロキシモイルク

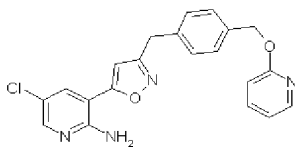
ロリド (63mg、0.23mmol)、トリエチルアミン (42 μ L、0.30mmol) を加え、50°C で2時間50分攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン:酢酸エチル=2:1) にて精製後、更に逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた) にて精製し、標記化合物 (29mg、32%) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) (MH^+) 373.19 (MH^+)

1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.28(3H,s), 4.00(2H,s), 5.30(2H,s), 6.17(2H,s), 6.54(1H,d,J=7.9Hz), 6.72(1H,s), 6.83(1H,d,J=8.4Hz), 6.95–6.98(1H,m), 7.31(2H,d,J=8.4Hz), 7.39(2H,d,J=8.2Hz), 7.67–7.72(1H,m), 7.75(1H,d,J=7.9Hz), 8.14–8.15(1H,m).

[1417] [実施例172] 5-クロロ-3-(3-(4-ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1418] [化580]



実施例2に記載の3-(3-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン (10.0mg、0.03mmol) とN,N-ジメチルホルムアミド (1mL) の混合物にN-クロロスクシイミド (3.7mg、0.03mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。次いで、この混合物を50°C にて1時間攪拌し、さらに室温にて14時間攪拌した。この反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた) にて精製し、標記化合物 (4.0mg、11%) をジトリフルオロ酢酸塩として得た。

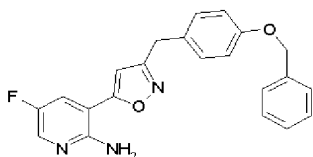
1H -NMR Spectrum (CD $_3$ OD) δ (ppm): 4.08(2H,s), 5.34(2H,s), 6.69(1H,s), 6.93(

1H,d,J=8.4Hz), 6.99–7.02(1H,m), 7.33(2H,d,J=8.0Hz), 7.42(2H,d,J=8.0Hz), 7.75–7.79(1H,m), 7.96(1H,d,J=2.4Hz), 8.04(1H,d,J=2.8Hz), 8.12–8.17(1H,m).

MS m/e(ESI) 393.03(MH⁺)

[1419] [実施例173] 3-(3-(4-ベンジルオキシベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イルアミン

[1420] [化581]



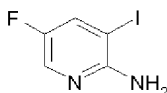
製造例173-1-2に記載の3-エチニル-5-フルオロピリジン-2-イルアミン(129mg、0.95mmol)と製造例1-1-3に記載の4-ベンジルオキシフェニルアセトヒドロキシモイルクロリド(314mg、1.14mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)混合物に、室温にて、トリエチルアミン(264μL、1.90mmol)を加え、55℃で1時間攪拌し、さらに60℃で1時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却した後、水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=3:1)で精製して、標記化合物(212mg、60%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.97(2H,s), 5.08(2H,s), 6.24(2H,brs), 6.90(1H,s), 6.98(2H,d,J=8.0Hz), 7.24(2H,d,J=8.8Hz), 7.28–7.45(5H,m), 7.83–7.90(1H,m), 8.10–8.12(1H,m).

出発物質3-エチニル-5-フルオロピリジン-2-イルアミンは以下の方法で合成した。

[1421] [製造例173-1-1] 5-フルオロ-3-ヨードピリジン-2-イルアミン

[1422] [化582]

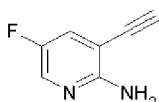


2-アミノ-5-フルオロピリジン (2.0g, 17.8mmol) とジメチルスルホキシド (50 mL) との混合物に N-ヨードスクシイミド (4.8g, 21.4mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。さらにその混合物に酢酸を適量加え、同温で1時間攪拌し、さらに55℃にて3時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して、標記化合物 (751mg, 18%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.99(2H, brs), 8.05(1H, dt, $J=2.8, 8.0\text{Hz}$), 8.80–8.81(1H, m).

[1423] [製造例173-1-2] 3-エチニル-5-フルオロ-ピリジン-2-イルアミン

[1424] [化583]

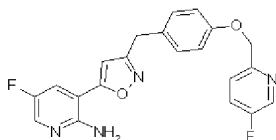


製造例173-1-1に記載の5-フルオロ-3-ヨード-ピリジン-2-イルアミン (751mg, 3.16mmol)、トリメチルシリルアセチレン (874 μL , 6.32mmol)、ヨウ化銅 (I) (60.2mg, 0.32mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.07mL, 6.32mmol) そして N-メチルピロリジノン (15mL) の混合物に テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(0) (183mg, 0.16mmol) を加え、窒素気流下、70℃にて3時間攪拌した。この反応溶液を室温まで冷却した後、水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー さらにシリカゲルクロマトグラフィー (ヘプタン:酢酸エチル=1:1) で精製し、標記化合物 (129mg, 30%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.56(1H, s), 6.13(2H, brs), 7.56(1H, dd, $J=3.2, 8.8\text{Hz}$), 7.97(1H, d, $J=3.2\text{Hz}$).

[1425] [実施例174] 5-フルオロ-3-(3-(4-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1426] [化584]



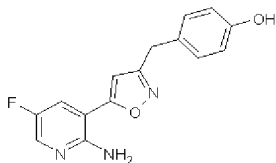
製造例174-1-1に記載の4-(5-(2-アミノ-5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(20.0mg、0.07mmol)にテトラヒドロフラン(3mL)と5N 水酸化ナトリウム水溶液(14.0 μ L、0.07mmol)を加え、1分間超音波を照射した。次いで、反応溶液を減圧下濃縮し、白色固体を得た。得られた固体とN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)の混合物に、製造例41-1-2に記載の2-クロロメチル-5-フルオロ-ピリジン(11.2mg、0.08mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液を加え、60℃で1時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却した後、水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(24.7mg、89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.98(2H,s), 5.16(2H,s), 6.25(2H,brs), 6.91(1H,s), 7.00(2H,d,J=8.8Hz), 7.26(2H,d,J=8.4Hz), 7.57-7.63(1H,m), 7.77(1H,dt,J=2.8,8.8Hz), 7.87(1H,dd,J=2.8,9.2Hz), 8.12(1H,d,J=3.2Hz), 8.58(1H,d,J=3.6Hz).

出発物質4-(5-(2-アミノ-5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノールは以下の方法で合成した。

[1427] [製造例174-1-1] 4-(5-(2-アミノ-5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール

[1428] [化585]

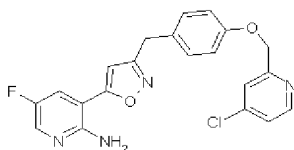


実施例173に記載の3-(3-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-5-フルオロ-ピリジン-2-イルアミン(180mg、0.48mmol)のトリフルオロ酢酸(5mL)溶液にチオアニソール(225 μ L、1.92mmol)を加え、室温で6時間攪拌した。反応液溶液に0°Cで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、水および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:2~酢酸エチル)で精製し、標記化合物(134.0mg、98%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.91(2H,s), 6.24(2H,brs), 6.71(2H,d,J=8.8Hz), 6.87(1H,s), 7.10(2H,d,J=8.8Hz), 7.86(1H,dd,J=2.8,9.2Hz), 8.11(1H,d,J=2.8Hz), 9.32(1H,brs).

[1429] [実施例175] 3-(3-(4-(4-クロロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-5-フルオロ-ピリジン-2-イルアミン

[1430] [化586]

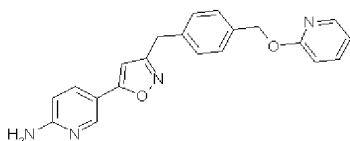


製造例174-1-1に記載の4-(5-(2-アミノ-5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(20.0mg、0.07mmol)にテトラヒドロフラン(3mL)と5N 水酸化ナトリウム水溶液(14.0 μ L、0.07mmol)を加え、1分間超音波を照射した。次いで、反応溶液を減圧下濃縮し、白色固体を得た。得られた固体とN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)の混合物に、製造例51-1-2に記載の4-クロロメチル-2-クロロメチル-ピリジン(11.4mg、0.07mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液を加え、60°Cで1時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却した後、水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)で精製して、標記化合物(24.3mg、84%)を得た。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.98(2H,s), 5.18(2H,s), 6.24(2H,brs), 6.90(1H,s), 7.01(2H,d,J=7.2Hz), 7.26(2H,d,J=7.6Hz), 7.50–7.54(1H,m), 7.60–7.64(1H,m), 7.85–7.89(1H,m), 8.11–8.13(1H,m), 8.55–8.57(1H,m).

[1431] [実施例176] 5-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1432] [化587]

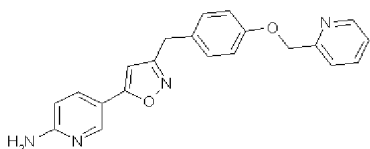


製造例28-1-3に記載の5-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(300mg、2.54mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、製造例2-1-5に記載の4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル-アセトヒドロキシモイル クロリド(1.05g、3.81mmol)とトリエチルアミン(566 μL 、4.06mmol)を加え、50°Cで2時間40分攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し、更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)にて精製し、標記化合物(196mg、22%)を得た。

^1H -NMR Spectrum($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.96(2H,s), 5.30(2H,s), 6.47(1H,dd,J=0.73,8.6Hz), 6.50(2H,s), 6.55(1H,s), 6.83(1H,d,J=8.2Hz), 6.95–6.98(1H,m), 7.28(2H,d,J=8.1Hz), 7.38(2H,d,J=8.1Hz), 7.67–7.74(2H,m), 8.14–8.16(1H,m), 8.36(1H,d,J=2.4Hz).

[1433] [実施例177] 5-(3-(4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1434] [化588]



製造例177-1-1に記載の4-(5-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-イソキサ

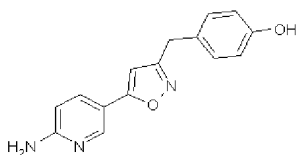
ゾールー3-イルメチル)フェノール(150mg, 0.561mmol)のテトラヒドロフラン(3 mL)とアセトン(3mL)との溶液に、室温で5N 水酸化ナトリウム水溶液(112 μ L, 0.561mmol)を加え、1分間超音波を照射した。反応混合物を減圧下濃縮し、淡褐色のナトリウム塩(162mg、定量的)を得た。得られたナトリウム塩(15mg, 52 μ mol)のジメチルスルホキシド(2mL)溶液に、2-ピコリルクロライドのテトラヒドロフラン溶液(2-ピコリルクロライド塩酸塩(10mg, 62 μ mol)のテトラヒドロフラン(1mL)、飽和食塩水(1mL)溶液に、5N 水酸化ナトリウム水溶液(13 μ L, 62 μ mol)を加え、1分間攪拌した後、テトラヒドロフラン層を分離して調整した)を加え、65°Cで30分間攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=20:1)にて精製し、標記化合物(4.4mg, 24%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.97(2H,s), 4.84(2H,s), 5.20(2H,s), 6.13(1H,s), 6.55(1H,dd,J=0.73,8.6Hz), 6.94–6.97(2H,m), 7.19–7.24(3H,m), 7.52(1H,d,J=7.9Hz), 7.71(1H,dt,J=1.8,7.7Hz), 7.78(1H,dd,J=2.4,8.6Hz), 8.42(1H,dd,J=0.73,2.4Hz), 8.59–8.60(1H,m).

出発物質4-(5-(6-アミノピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)フェノールは、以下の方法で合成した。

[1435] [製造例177-1-1] 4-(5-(6-アミノピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)フェノール

[1436] [化589]



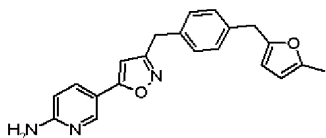
実施例28に記載の5-(3-(4-ベンジルオキシベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン(270mg, 0.755mmol)のトリフルオロ酢酸(5 mL)溶液に、0°Cでチオアニソール(355 μ L, 3.02mmol)を加え、室温で1時間2

0分攪拌した。反応混合物に0℃で炭酸水素ナトリウムと水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)にて精製し、標記化合物(150mg、74%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.84(2H,s), 6.51(1H,d,J=8.8Hz), 6.53(1H,s), 6.57(2H,s), 6.70(2H,d,J=8.4Hz), 7.08(2H,d,J=8.4Hz), 7.76(1H,dd,J=2.4,8.8Hz), 8.37(1H,d,J=2.4Hz), 9.28(1H,s).

[1437] [実施例178] 5-(3-(4-(5-メチルフラン-2-イルメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1438] [化590]



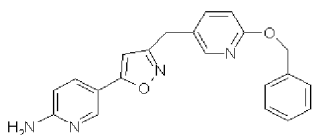
製造例46-1-6に記載の(4-(5-メチルフラン-2-イルメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(38mg、0.14mmol)とテトラヒドロフラン(1mL)の混合物に、製造例28-1-3に記載の5-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(15mg、0.13mmol)とトリエチルアミン(35 μL 、0.25mmol)を加え、50℃で3.5時間攪拌した。反応混合物を室温とし、同温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いたにて精製後、得られた目的物と移動相との混合物にトリエチルアミンを加えて移動相を塩基性とし、減圧下濃縮した。得られた残渣を水で洗浄して、標記化合物(5.1mg、12%)を得た。

MS m/e (ESI) 346.05(MH^+)

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.17(3H,s), 3.86(2H,s), 3.94(2H,s), 5.93(1H,s), 5.96(1H,s), 6.49-6.57(4H,m), 7.17(2H,d,J=7.9Hz), 7.23(2H,d,J=8.1Hz), 7.75(1H,d,J=7.1Hz), 8.38(1H,s).

[1439] [実施例179] 5-(3-(6-ベンジルオキシ-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1440] [化591]

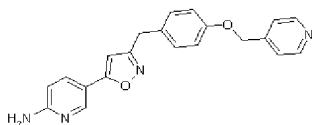


窒素雰囲気下、製造例12-1-5に記載の(2-ベンジルオキシ-ピリジン-5-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(191mg、0.690mmol)と製造例28-1-3に記載の5-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(40.0mg、0.339mmol)のテトラヒドロフラン(7.00mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(142 μ L、1.02mmol)を加え、60°Cで3時間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:1→2:1)で精製し、標記化合物(15.7mg、12.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.94(2H,s), 5.33(2H,s), 6.50(1H,dd,J=0.8,8.8Hz), 6.53(2H,brs), 6.61(1H,s), 6.85(1H,d,J=8.4Hz), 7.31-7.39(3H,m), 7.42-7.45(2H,m), 7.65(1H,dd,J=2.4,8.4Hz), 7.75(1H,dd,J=2.4,8.4Hz), 8.14(1H,d,J=2.0Hz), 8.38(1H,d,J=2.4Hz).

[1441] [実施例180] 5-(3-(4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1442] [化592]



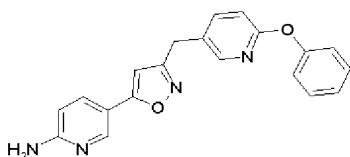
製造例177-1-1に記載の4-(5-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)フェノール(150mg、0.561mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)、アセトン(3mL)溶液に、室温で5N 水酸化ナトリウム水溶液(112 μ L、0.561mmol)を加え、1分間超音波を照射した。反応混合物を減圧下濃縮し、淡褐色のナトリウム塩(162mg、定量的)を得た。得られたナトリウム塩(15mg、52 μ mol)のジ

メチルスルホキサイド(1mL)溶液に、4-クロロメチルピリジンのテトラヒドロフラン溶液(4-クロロメチルピリジン塩酸塩(17mg、0.10mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)、飽和食塩水(1mL)溶液に、5N 水酸化ナトリウム水溶液(21 μ L、0.10mmol)を加え、1分間攪拌した後、テトラヒドロフラン層を分配して調整した)を加え、室温で2時間15分攪拌し、更に、60°Cで1時間攪拌した。その反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(4.2mg、23%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.98(2H,s), 4.88(2H,s), 5.08(2H,s), 6.13(1H,s), 6.56(1H,d,J=8.8Hz), 6.92(2H,d,J=8.6Hz), 7.22(2H,d,J=8.4Hz), 7.36(2H,d,J=5.5Hz), 7.78(1H,dd,J=2.4,9.0Hz), 8.42(1H,d,J=2.4Hz), 8.62(2H,d,J=6.0Hz).

[1443] [実施例181] 5-(3-(6-フェノキシピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1444] [化593]



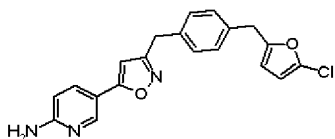
製造例28-1-3に記載の5-エチニルピリジン-2-イルアミン(30mg、0.25mmol)のテトラヒドロフラン(2mL)溶液に、製造例40-1-4に記載の(2-フェノキシピリジン-5-イル)-アセトヒドロキシモイルクロライド(100mg、0.381mmol)とトリエチルアミン(70.8 μ L、0.508mmol)を加え、50°Cで8時間攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し、標記化合物(26mg、30%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.97(2H,s), 6.48(1H,dd,J=0.73,8.6Hz), 6.52(2H,s), 6.61(1H,s), 6.97(1H,d,J=8.4Hz), 7.08-7.10(2H,m), 7.16-7.20(1H

,m), 7.37–7.41(2H,m), 7.72–7.77(2H,m), 8.11(1H,d,J=2.2Hz), 8.37(1H,dd,J=0.73,2.4Hz).

[1445] [実施例182] 5-(3-(4-(5-クロロフラン-2-イルメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1446] [化594]



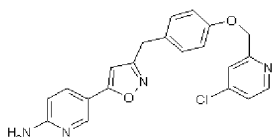
製造例62-1-6に記載の(4-(5-クロロフラン-2-イルメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(25mg、0.088mmol)とテトラヒドロフラン(1mL)の混合物に、製造例28-1-3に記載の5-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(8.0mg、0.068mmol)とトリエチルアミン(19 μ L、0.14mmol)を加え、50°Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温とし、同温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いたにて精製し、標記化合物(1.6mg、4.9%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 366.09(MH⁺)

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.93(2H,s), 3.98(2H,s), 6.24–6.25(1H,m), 6.34–6.35(1H,m), 6.71(1H,s), 6.76(1H,d,J=8.6Hz), 7.20(2H,d,J=7.9Hz), 7.25(2H,d,J=7.9Hz), 8.00(1H,d,J=8.6Hz), 8.42(1H,d,J=2.4Hz).

[1447] [実施例183] 5-(3-(4-(4-クロロピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1448] [化595]



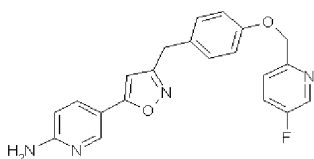
製造例177-1-1に記載の4-(5-(6-アミノピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(20.0mg、0.07mmol)にテトラヒドロフラン(3mL)と5N 水酸化ナトリウム水溶液(14.9 μ L、0.07mmol)を加え、1分間超音

波を照射した。次いで、反応溶液を減圧下濃縮し、白色固体を得た。得られた固体とN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)の混合物に、製造例51-1-2に記載の4-クロロ-2-クロロメチル-ピリジン(13.3mg、0.08mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液を加え、60℃で1時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却した後、水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)で精製して、標記化合物(7.2mg、25%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.89(2H,s), 5.15(2H,s), 6.47(1H,d,J=8.8Hz), 6.50(2H,brs), 6.53(1H,s), 6.85(1H,s), 6.98(2H,d,J=8.4Hz), 7.21(2H,d,J=8.4Hz), 7.48(1H,dd,J=2.4,5.2Hz), 7.72(1H,dd,J=2.4,8.4Hz), 8.35(1H,d,J=2.4Hz), 8.54(1H,d,J=5.2Hz).

[1449] [実施例184] 5-(3-(4-(5-フルオロ-ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1450] [化596]



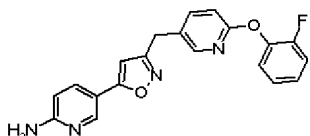
製造例177-1-1に記載の4-(5-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(20.0mg、0.07mmol)にテトラヒドロフラン(3mL)と5N 水酸化ナトリウム水溶液(14.9 μ L、0.07mmol)を加え、1分間超音波を照射した。次いで、反応溶液を減圧下濃縮し、白色固体を得た。得られた固体とN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)の混合物に、製造例41-1-2に記載の2-クロロメチル-5-フルオロ-ピリジン(12.0mg、0.08mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液を加え、60℃で1時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却した後、水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)で精製して、標

記化合物(3.0mg、11%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.96(2H,s), 4.73(2H,brs), 5.16(2H,s), 6.12(1H,s), 6.52(1H,d,J=8.8Hz), 6.93(2H,d,J=8.8Hz), 7.20(2H,d,J=8.8Hz), 7.42(1H,d,t,J=2.8,8.4Hz), 7.49–7.55(1H,m), 7.75(1H,m), 8.42–8.44(2H,m).

[1451] [実施例185] 5-(3-(6-(2-フルオロフェノキシ)-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1452] [化597]

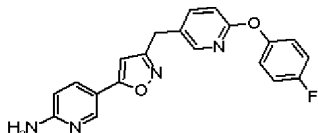


製造例74-1-4に記載の(6-(2-フルオロフェノキシ)-ピリジン-3-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(28mg)とテトラヒドロフラン(1mL)の混合物に、製造例28-1-3に記載の5-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(9.0mg、0.076 mmol)とトリエチルアミン(21 μL 、0.15mmol)を加え、50°Cで5時間攪拌した。反応混合物を室温とし、同温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(4.6mg、17%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.98(2H,s), 4.73(2H,brs), 6.14(1H,s), 6.54(1H,dd,J=0.7,8.6Hz), 6.96(1H,d,J=8.4Hz), 7.14–7.26(4H,m), 7.63(1H,dd,J=2.6,8.4Hz), 7.76(1H,dd,J=2.4,8.6Hz), 8.08(1H,dd,J=0.6,2.5Hz), 8.45(1H,d,J=2.4Hz).

[1453] [実施例186] 5-(3-(6-(4-フルオロフェノキシ)-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1454] [化598]



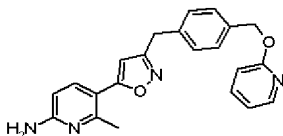
製造例75-1-4に記載の(6-(4-フルオロフェノキシ)-ピリジン-3-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(25mg)とテトラヒドロフラン(1mL)の混合物に、製造例28-1-3に記載の5-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(6.0mg、0.051

mmol)とトリエチルアミン(14 μ L、0.10mmol)を加え、50℃で5時間攪拌した。反応混合物を室温とし、同温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(3.5mg、19%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.98(2H,s), 4.72(2H,brs), 6.15(1H,s), 6.54(1H,dd,J=0.7,8.6Hz), 6.88(1H,d,J=8.6Hz), 7.05–7.12(4H,m), 7.62(1H,dd,J=2.6,8.4Hz), 7.77(1H,dd,J=2.2,8.6Hz), 8.12(1H,d,J=2.6Hz), 8.45(1H,d,J=2.4Hz).

[1455] [実施例187] 6-メチル-5-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1456] [化599]



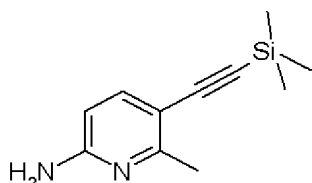
製造例2-1-5に記載の(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイルクロライド(55mg、0.20mmol)とテトラヒドロフラン(1mL)の混合物に、室温で製造例187-1-2に記載の5-エチニル-6-メチル-ピリジン-2-イルアミン(20mg、0.15mmol)とトリエチルアミン(43 μ L、0.31mmol)を加え、50℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温とし、同温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:2)で精製し、標記化合物(35mg、61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.52(3H,s), 4.06(2H,s), 4.64(2H,brs), 5.36(2H,s), 6.05(1H,s), 6.40(1H,d,J=8.4Hz), 6.79–6.81(1H,m), 6.87–6.90(1H,m), 7.31(2H,d,J=8.1Hz), 7.43(2H,d,J=7.9Hz), 7.56–7.60(1H,m), 7.74(1H,d,J=8.4Hz), 8.16–8.18(1H,m).

出発物質5-エチニル-6-メチル-ピリジン-2-イルアミンは以下の方法で合成した。

[1457] [製造例187-1-1]6-メチル-5-トリメチルシリルエチニル-ピリジン-2-イルアミン

[1458] [化600]

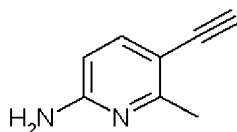


6-アミノ-3-ブロモ-2-メチルピリジン(200mg、1.0mmol)、トリメチルシリルアセチレン(0.22mL、1.6mmol)、ヨウ化銅(I)(9.9mg、0.052mmol)、1,4-ジオキサン(1.5mL)の混合物にビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(73mg、0.10mmol)を加え、窒素気流下、100℃で3時間30分撹拌した。反応混合物を室温とし、反応混合物に同温で水と酢酸エチルを加え、セライトを用いてろ過した。ろ液の有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した。減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=2:1)で精製し、標記化合物(140mg、57%、純度86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.24(9H,s), 2.50(3H,s), 4.59(2H,brs), 6.26(1H,d,J=8.2Hz), 7.44(1H,d,J=8.4Hz).

[1459] [製造例187-1-2]5-エチニル-6-メチル-ピリジン-2-イルアミン

[1460] [化601]



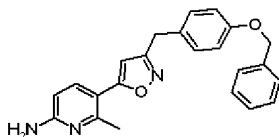
製造例187-1-1に記載の6-メチル-5-トリメチルシリルエチニル-ピリジン-2-イルアミン(450mg、1.9mmol)とメタノール(5mL)の混合物に、室温で炭酸カリウム(390mg、2.8mmol)を加え、同温で30分間撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)で精製し標記化合物(220mg、88%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.52(3H,s), 3.24(1H,s), 4.58(2H,brs), 6.29

(1H,d,J=8.4Hz), 7.47(1H,d,J=8.4Hz).

[1461] [実施例188] 5-(3-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-6-メチル-ピリジン-2-イルアミン

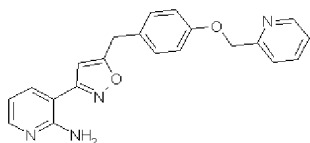
[1462] [化602]



製造例1-1-3に記載の4-ベンジルオキシ-フェニル-アセトヒドロキシモイルクロリド(59mg、0.21mmol)とテトラヒドロフラン(1mL)の混合物に、室温で製造例187-1-2に記載の5-エチニル-6-メチル-ピリジン-2-イルアミン(22mg、0.16mmol)とトリエチルアミン(46 μ L、0.33mmol)を加え、50°Cで2時間攪拌した。反応混合物を室温とし、同温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:2)で精製し、標記化合物(35mg、57%)を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.52(3H,s), 3.99(2H,s), 4.60(2H,brs), 5.05(2H,s), 6.04(1H,s), 6.39-6.41(1H,m), 6.92-6.96(2H,m), 7.19-7.23(2H,m), 7.30-7.44(5H,m), 7.75(1H,d,J=8.4Hz).

[1463] [実施例189] 3-(5-(4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-3-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1464] [化603]



製造例189-1-2に記載の5-クロロ-3-(5-(4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-3-イル)-ピリジン-2-イルアミン(141mg、0.359mmol)の1-メチル-2-ピロリジノン(4mL)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(42mg、36 μ mol)、ギ酸(20 μ L、0.58mmol)そしてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(193 μ L、1.08mmol)を加え、窒素雰囲気下、100°Cで5時間35分攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した

。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。その残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製した後、更にNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)にて精製し、標記化合物(8.3mg、6.5%)を得た。

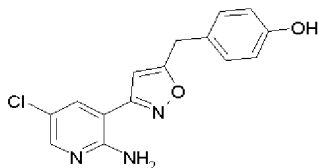
MS m/e (ESI)(MH^+) 359.24(MH^+)

1H -NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 4.07(2H,s), 5.21(2H,s), 6.24(1H,s), 6.25(2H,s), 6.66(1H,dd, $J=4.9,7.7$ Hz), 6.96–7.00(2H,m), 7.20–7.25(3H,m), 7.52(1H,d, $J=7.9$ Hz), 7.64(1H,dd, $J=1.7,7.5$ Hz), 7.72(1H,dt, $J=1.8,7.7$ Hz), 8.11(1H,dd, $J=1.7,4.8$ Hz), 8.59–8.61(1H,m).

出発物質5-クロロ-3-(5-(4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-3-イル)-ピリジン-2-イルアミンは、以下の方法で合成した。

[1465] [製造例189-1-1] 4-(3-(2-アミノ-5-クロロ-ピリジン-3-イル)-イソキサゾール-5-イルメチル)-フェノール

[1466] [化604]



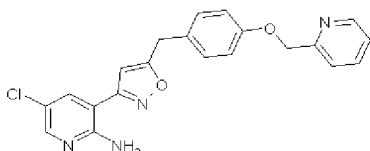
製造例29-2-3に記載の3-(5-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-イソキサゾール-3-イル)-5-クロロ-ピリジン-2-イルアミン(304mg、0.776mmol)のトリフルオロ酢酸(6mL)溶液に、0℃でチオアニソール(364mL、3.10mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に0℃で炭酸水素ナトリウムと水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=20:1)にて精製し、標記化合物(146mg、62%)を得た。

1H -NMR Spectrum ($DMSO-d_6$) δ (ppm): 4.07(2H,s), 6.74(2H,d, $J=8.4$ Hz), 6.98(

1H,s), 7.07(2H,s), 7.12(2H,d,J=8.4Hz), 8.09(1H,d,J=2.6Hz), 8.13(1H,d,J=2.6Hz), 9.36(1H,s).

[1467] [製造例189-1-2] 5-クロロ-3-(5-(4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-3-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1468] [化605]

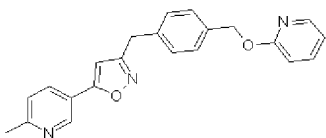


製造例189-1-1に記載の4-(3-(2-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)-イソキサゾール-5-イルメチル)-フェノール(146mg、0.484mmol)のテトラヒドロフラン(4mL)溶液に、室温で5N 水酸化ナトリウム水溶液(96.8 μ L、0.484mmol)を加え、1分間超音波を照射した。反応混合物を減圧下濃縮し、ナトリウム塩を得た。得られたナトリウム塩のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に、2-ピコリルクロライドのテトラヒドロフラン溶液(2-ピコリルクロライド塩酸塩(198mg、1.21mmol)のテトラヒドロフラン(2mL)、水(2mL)溶液に、5N 水酸化ナトリウム水溶液(242 μ L、1.21mmol)を加え、1分間攪拌した後、テトラヒドロフラン層を分配して調整した)を室温に加え、60°Cで2時間攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)にて精製し、標記化合物(141mg、74%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.08(2H,s), 5.22(2H,s), 6.22(1H,s), 6.25(2H,s), 6.99(2H,d,J=8.6Hz), 7.22(2H,d,J=8.1Hz), 7.26-7.31(1H,m), 7.54(1H,d,J=6.4Hz), 7.60(1H,d,J=2.4Hz), 7.73(1H,dt,J=1.8,7.9Hz), 8.07(1H,d,J=2.4Hz), 8.61(1H,d,J=4.9Hz).

[1469] [実施例190] 2-メチル-5-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン

[1470] [化606]



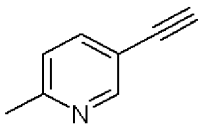
製造例190-1-1に記載の5-エチニル-2-メチル-ピリジン(10mg、85 μ mol)のテトラヒドロフラン(2mL)溶液に、製造例2-1-5に記載の4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル-アセトヒドロキシモイル クロリド(31mg、0.11mmol)とトリエチルアミン(18 μ L、0.13mmol)を加え、50°Cで2時間30分攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1)にて精製し、標記化合物(14mg、46%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.52(3H,s), 4.05(2H,s), 5.32(2H,s), 6.85(1H,d,J=8.2Hz), 6.96(1H,s), 6.98(1H,dd,J=5.1, 6.6Hz), 7.33(2H,d,J=8.1Hz), 7.39-7.43(3H,m), 7.69-7.74(1H,m), 8.10(1H,dd,J=2.2,8.1Hz), 8.17(1H,dd,J=2.0,5.1Hz), 8.91(1H,d,J=2.2Hz).

出発物質5-エチニル-2-メチル-ピリジンは、以下の方法で合成した。

[1471] [製造例190-1-1] 5-エチニル-2-メチル-ピリジン

[1472] [化607]



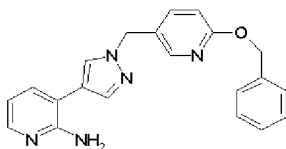
5-ブロモ-2-メチル-ピリジン(1.00g、5.81mmol)の1-メチル-2-ピロリジノン(20mL)溶液に、トリメチルシリルアセチレン(1.23mL、8.72mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(134mg、0.116mmol)、ヨウ化銅(I)(44.3mg、0.232mmol)そしてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.02mL、11.6mmol)を加え、窒素雰囲気下、室温で13時間攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=5:1)にて精製し、5-ブロモ-2-メチルーピリジン及び2-メチルー5-トリメチルシラニルエチニルーピリジンの混合物(656mg)を得た。続いて、その混合物(656mg)のメタノール(10mL)溶液に、炭酸カリウム(956mg、6.92mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に室温で水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、標記化合物(166mg、25%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.57(3H,s), 3.17(1H,s), 7.12(1H,d,J=8.1Hz), 7.66(1H,dd,J=2.0,8.1Hz), 8.61(1H,d,J=1.8Hz).

[1473] [実施例191] 3-(1-(6-ベンジルオキシ-ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1474] [化608]



窒素雰囲気下、製造例32-1-4に記載の3-(1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルアミン(20.0mg、0.125mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5.0mL)溶液に、氷冷下(0°C)で水素化ナトリウム(5.50mg、0.138mmol、60% in oil)を加え、室温で30分間攪拌した。その後、その混合物に製造例191-1-2に記載の2-ベンジルオキシ-5-クロロメチルーピリジン(49.7mg、0.213mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を室温で水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=2:1→酢酸エチル)で精製し、標記化合物(31.3mg、70.1%)を得た。

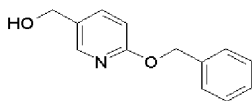
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 5.30(2H,s), 5.34(2H,s), 5.61(2H,brs), 6.61(1H,dd,J=4.8,7.2Hz), 6.87(1H,d,J=8.0Hz), 7.31-7.39(3H,m), 7.42-7.44(2

H,m), 7.48(1H,dd,J=1.6,7.2Hz), 7.72(1H,dd,J=2.4,8.4Hz), 7.75(1H,d,J=0.8Hz), 8.87(1H,dd,J=2.0,4.8Hz), 8.18(1H,d,J=0.8Hz), 8.20(1H,d,J=2.8Hz).

出発物質2-ベンジルオキシ-5-クロロメチル-ピリジン₃は以下の方法で合成した。

[1475] [製造例191-1-1] (6-ベンジルオキシ-ピリジン-3-イル)-メタノール

[1476] [化609]

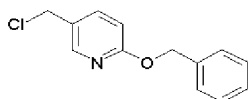


窒素雰囲気下、製造例12-1-2に記載の6-ベンジルオキシ-ピリジン-3-カルバルデヒド(2.00g、9.38mmol)のメタノール(20.0mL)溶液に氷冷下(0℃)で水素化ホウ素ナトリウム(426mg、11.3mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。反応溶液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去し、標記化合物(1.84g、91.1%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.55(2H,s), 5.39(2H,s), 6.82(1H,d,J=8.4Hz), 7.30-7.45(5H,m), 7.63-7.66(1H,m), 8.16(1H,d,J=2.4Hz).

[1477] [製造例191-1-2] 2-ベンジルオキシ-5-クロロメチル-ピリジン

[1478] [化610]



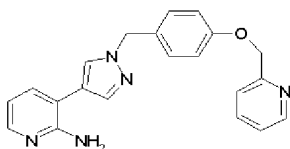
窒素雰囲気下、製造例191-1-1に記載の(6-ベンジルオキシ-ピリジン-3-イル)-メタノール(1.80g、8.36mmol)のジクロロメタン(4.00mL)溶液に氷冷下(0℃)で塩化チオニル(732 μL、10.0mmol)を滴下し、室温で5分間攪拌した。反応溶液に室温で重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去し、標記化合物(1.70g、87.0%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (CDCl₃) δ (ppm): 4.60(2H,s), 5.37(2H,s), 6.80(1H,d,J=8.4Hz)

), 7.31–7.46(5H,m), 7.61–7.63(1H,m), 8.11(1H,d,J=2.4Hz).

[1479] [実施例192] 3-(1-(4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1480] [化611]



2-(4-クロロメチルフェノキシメチル)-ピリジンは、製造例203-1-1に記載の4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンズアルデヒドから製造例191-1-1および製造例191-1-2と同様の方法で得た。

窒素雰囲気下、製造例32-1-4に記載の3-(1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルアミン(20.0mg, 0.125mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5.0mL)溶液に、氷冷下(0°C)で水素化ナトリウム(5.50mg, 0.138mmol, 60% in oil)を加え、室温で30分間攪拌した。その後、その混合物に製造例30-1-1に記載の2-(4-クロロメチルベンジルオキシ)-ピリジン(49.7mg, 0.213mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を室温で水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=2:1→酢酸エチル)で精製し、標記化合物(21.9mg, 49.0%)を得た。

2-(4-クロロメチルフェノキシメチル)-ピリジン

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.56(2H,s), 5.21(2H,s), 6.95–6.99(2H,m), 7.21–7.23(1H,m), 7.29–7.32(2H,m), 7.49–7.51(1H,m), 7.69–7.73(1H,m), 8.59–8.61(1H,m)

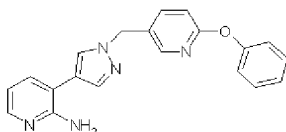
標記化合物

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 5.16(2H,s), 5.26(2H,s), 5.59(2H,brs), 6.61 (1H,dd,J=5.2,7.2Hz), 6.99–7.02(2H,m), 7.26–7.29(2H,m), 7.32–7.35(1

H,m), 7.46–7.50(2H,m), 7.74(1H,s), 7.80–7.84(1H,m), 7.84–7.87(1H,m), 8.13(1H,d,J=1.2Hz), 8.55–8.58(1H,m).

[1481] [実施例193] 3-(1-(6-フェノキシ-ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1482] [化612]



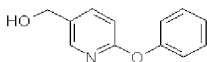
窒素雰囲気下、製造例32-1-4に記載の3-(1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルアミン(20.0mg、0.125mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5.00mL)溶液に、氷冷下(0℃)で水素化ナトリウム(5.50mg、0.138mmol、60% in oil)を加え、室温で10分間攪拌した。その後、その混合物に製造例193-1-2に記載の5-クロロメチル-2-フェノキシ-ピリジン(49.7mg、0.226mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を室温で水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=2:1→酢酸エチル)で精製し、標記化合物(25.0mg、58.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.34(2H,s), 5.62(2H,brs), 6.61(1H,dd, J=4.8,7.6Hz), 7.01(1H,d,J=8.4Hz), 7.10–7.12(2H,m), 7.19–7.23(1H,m), 7.39–7.43(2H,m), 7.48(1H,dd,J=2.0,7.2Hz), 7.67(1H,s), 7.83(1H,dd,J=2.4,8.4Hz), 7.87(1H,dd,J=2.0,5.2Hz), 8.16(1H,d,J=2.8Hz), 8.19(1H,s).

出発物質5-クロロメチル-2-フェノキシ-ピリジンは以下の方法で合成した。

[1483] [製造例193-1-1](6-フェノキシ-ピリジン-3-イル)-メタノール

[1484] [化613]



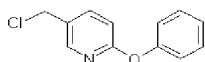
窒素雰囲気下、製造例40-1-1に記載の5-ブロモ-2-フェノキシ-ピリジン(

1. 02g、4. 08mmol) のジエチルエーテル (30. 0mL) 溶液に、ドライアイス－エタノールバス下 (−78℃) で *n*－ブチルリチウム (2. 55M *n*－ヘキサン溶液、1. 92mL、4. 90mmol) を滴下し、−78℃で30分間攪拌した。その後、*N,N*－ジメチルホルムアミド (378 μ L、4. 90mmol) を滴下し、−78℃で10分間攪拌した。その後、水素化ホウ素ナトリウム (309mg、8. 16mmol)、メタノール (15. 0mL) を加え、室温で20分間攪拌した。反応溶液を室温に戻し水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘプタン＝1：1) で精製し、標記化合物 (2. 93g、66. 5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.62(2H,s), 6.88(1H,d,J=8.4Hz), 7.10–7.13(2H,m), 7.18–7.22(1H,m), 7.37–7.41(2H,m), 7.70–7.73(1H,m), 8.12–8.13(1H,m).

[1485] [製造例193－1－2]5－クロロメチル－2－フェノキシ－ピリジン

[1486] [化614]

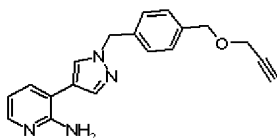


窒素雰囲気下、製造例193－1－1に記載の(6－フェノキシ－ピリジン－3－イル)－メタノール (458mg、2. 28mmol) のジクロロメタン (5. 00mL) 溶液に氷冷下 (0℃) で塩化チオニル (333 μ L、4. 56mmol) を滴下し、室温で5分間攪拌した。反応溶液に室温で重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、それを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去し、標記化合物 (450mg、89. 8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.55(2H,s), 6.91(1H,d,J=8.8Hz), 7.12–7.15(2H,m), 7.20–7.24(1H,m), 7.38–7.43(2H,m), 7.72–7.75(1H,m), 8.17(1H,d,2. 4Hz).

[1487] [実施例194]3－(1－(4－プロプ－2－イニルオキシメチル－ベンジル)－1*H*－ピラゾール－4－イル)－ピリジン－2－イルアミン

[1488] [化615]



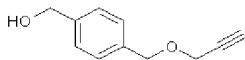
製造例32-1-4に記載の3-(1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルアミン(30mg、0.19mmol)とテトラヒドロフラン(1mL)の混合物に、0℃で水素化ナトリウム(12mg、0.24mmol、50% in oil)を加え、次いでN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌後、反応混合物に0℃で製造例194-1-2に記載の1-クロロメチル-4-プロプ-2-イニルオキシメチル-ベンゼン(47mg、0.24mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=4:1)で精製し、標記化合物(37mg、62%)を得た。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.47(1H, t, $J=2.4\text{Hz}$), 4.18(2H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 4.56(2H, brs), 4.61(2H, s), 5.35(2H, s), 6.70(1H, dd, $J=5.0, 7.4\text{Hz}$), 7.28(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.36-7.40(3H, m), 7.58(1H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 7.74(1H, d, $J=0.9\text{Hz}$), 8.01(1H, dd, $J=1.8, 4.9\text{Hz}$).

出発物質1-クロロメチル-4-プロプ-2-イニルオキシメチル-ベンゼンは以下の方法で合成した。

[1489] [製造例194-1-1](4-プロプ-2-イニルオキシメチル-フェニル)-メタノール

[1490] [化616]



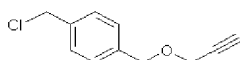
水素化ナトリウム(400mg、8.4mmol、50% in oil)とテトラヒドロフラン(30mL)の混合物に、0℃で1,4-ベンゼンジメタノール(2.3g、17mmol)を加え、次いで、N,N-ジメチルホルムアミド(30mL)を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌後、反応混合物に0℃でプロパルギル ブロミド(1.0g、8.4mmol)を滴下した。反応混合物を室温で1時間攪拌後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラム

クロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=3:2)で精製し、標記化合物(860mg、58%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.64(1H,t,J=6.0Hz), 2.47(1H,t,J=2.4Hz), 4.18(2H,d,J=2.4Hz), 4.62(2H,s), 4.70(2H,d,J=5.9Hz), 7.37(4H,s).

[1491] [製造例194-1-2] 1-クロロメチル-4-プロプ-2-イニルオキシメチル-ベンゼン

[1492] [化617]

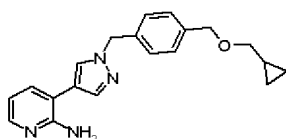


製造例194-1-1に記載の(4-プロプ-2-イニルオキシメチル-フェニル)-メタノール(190mg、1.1mmol)、トリフェニルホスフィン(340mg、1.3mmol)、および四塩化炭素(3mL)の混合物を加熱還流下、6時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷後、減圧下濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:10)で精製し、標記化合物(180mg、84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 2.47(1H,t,J=2.4Hz), 4.18(2H,d,J=2.4Hz), 4.59(2H,s), 4.62(2H,s), 7.35-7.40(4H,m).

[1493] [実施例195] 3-(1-(4-シクロプロピルメトキシメチル-ベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1494] [化618]



製造例195-1-1に記載の3-(1-(4-ブロモ-ベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルアミン(24mg、0.073mmol)と1,4-ジオキサン(1.5mL)の混合物に、室温で、水(150 μL)、炭酸セシウム(95mg、0.29mmol)、製造例195-2-2に記載のソジウム シクロプロピルメトキシメチル トリフルオロボレート(19mg、0.11mmol)、酢酸パラジウム(II)(1.6mg、0.0073mmol)、および(±)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(4.5mg、0.0073mmol)を加え、窒素雰囲気下、100℃で6時間攪拌した。反応混合物を室温まで

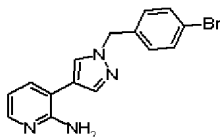
冷却した後、水と酢酸エチルを加え、Celiteを用いてろ過を行った。ろ液の有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒留去した。得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル—水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた）にて精製後、得られた目的物と移動相との混合物にトリエチルアミンを加えて移動相を塩基性とし、減圧下濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルでろ過（酢酸エチル）して、標記化合物（1.6mg、6.6%）を得た。

MS m/e (ESI) 335.30(MH^+)

出発物質3-(1-(4-ブロモベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルアミンは以下の方法で合成した。

[1495] [製造例195—1—1]3-(1-(4-ブロモベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1496] [化619]



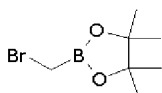
製造例32-1-4に記載の3-(1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルアミン（150mg、0.94mmol）とテトラヒドロフラン（2mL）の混合物に、0℃で水素化ナトリウム（12mg、0.24mmol、50% in oil）を加え、次いでN,N-ジメチルホルムアミド（2mL）を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌後、反応混合物に0℃で4-ブロモベンジル ブロミド（260mg、1.0mmol）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘプタン＝4：1）で精製し、標記化合物（270mg、86%）を得た。

1H -NMR Spectrum ($CDCl_3$) δ (ppm): 4.55(2H, brs), 5.30(2H, s), 6.71(1H, ddd, $J=0.7, 4.9, 7.3$ Hz), 7.16(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.40(1H, dd, $J=1.7, 7.3$ Hz), 7.50(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.60(1H, s), 7.75(1H, s), 8.02(1H, dd, $J=1.7, 4.9$ Hz).

出発物質ソジウム シクロプロピルメトキシメチル トリフルオロボレートは以下の方法で合成した。

[1497] [製造例195—2—1]2-(ブロモメチル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

[1498] [化620]

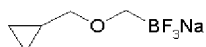


トリイソプロピルボレート(20g、110mmol)、ジブロモメタン(8.6mL、120mmol)およびテトラヒドロフラン(150mL)の混合物に、 -78°C でn-ブチリチウム(2.6M n-ヘキサン溶液、39mL、100mmol)を1.5時間かけて滴下し、次いで、反応混合物を同温で1.5時間攪拌した。次いで当該混合物を、室温で2時間攪拌したのち、 0°C に冷却して反応混合物にメタンスルホン酸(6.5mL、100mmol)を加え、次いで反応混合物を室温で1時間攪拌した。当該混合物を 0°C に冷却し、反応混合物にピナコール(12g、100mmol)を加え、次いで、反応混合物を室温で1時間攪拌した。減圧下濃縮後、得られた残渣を減圧蒸留($74-76^{\circ}\text{C}$ 、8mmHg)することにより標記化合物(16g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 1.29(12H,s), 2.59(2H,s).

[1499] [製造例195—2—2]ソジウム シクロプロピルメトキシメチル トリフルオロボレート

[1500] [化621]



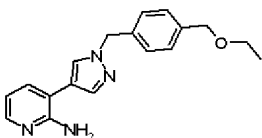
水素化ナトリウム(430mg、12mmol、66% in oil)とテトラヒドロフラン(20mL)の混合物に、 0°C でシクロプロピルメタノール(1.2mL、15mmol)を加え、次いで、反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物に 0°C で、製造例195—2—1に記載の2-(ブロモメチル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(2.0g、9.1mmol)を加え、次いで、反応混合物を室温で1時間攪拌し、 45°C で4時間攪拌した。反応混合物を 0°C に冷却し、ソジウム ハイドロゲンフルオリド(2.2g、36mmol)を加え、次いで、同温で反応混合物に水(15mL)を滴下した。反応混合物を室温に昇温後、減圧下溶媒溜去した。得られた残渣にアセトン(100mL)とメタノールを加え、室温で攪拌した。得られた残渣を減圧蒸留($74-76^{\circ}\text{C}$ 、8mmHg)することにより標記化合物(16g)を得た。

ール(1mL)を加え加熱し、次いで、40℃程度まで放冷後、ろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで洗い、標記化合物(1.2g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 0.05–0.09(2H,m), 0.35–0.40(2H,m), 0.86–0.96(1H,m), 2.46(2H,q,J=5.6Hz), 3.00(2H,d,J=6.8Hz).

[1501] [実施例196] 3-(1-(4-エトキシメチル-ベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1502] [化622]



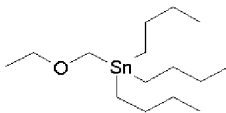
製造例195-1-1に記載の3-(1-(4-ブロモ-ベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルアミン(24mg、0.073mmol)と1,4-ジオキサン(1.5mL)の混合物に、室温で、水(150 μ L)、炭酸セシウム(95mg、0.29mmol)、製造例196-1-2に記載のポタシウム エトキシメチル トリフルオロボレート(18mg、0.11mmol)、酢酸パラジウム(II)(1.6mg、0.0073mmol)、および(±)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(4.5mg、0.0073mmol)を加え、窒素雰囲気下、100℃で6時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水と酢酸エチルを加え、Celiteを用いてろ過を行った。ろ液の有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下濃縮した。得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製して、標記化合物(5.2mg、17%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 309.29(MH^+)

出発物質ポタシウム エトキシメチル トリフルオロボレートは以下の方法で合成した。

[1503] [製造例196-1-1]トリブチル-エトキシメチル-スズ

[1504] [化623]

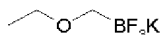


ジイソプロピルアミン (2. 1mL、15mmol) とテトラヒドロフラン (30mL) の混合物に -78°C で *n*-ブチルリチウム (2. 4M *n*-ヘキサン溶液、5. 0mL、12mmol) を滴下し、次いで、反応混合物を30分間攪拌した。当該混合物に -78°C で水素化トリブチルスズ (3. 3mL、12mmol) を滴下し、次いで、反応混合物を 0°C で40分間攪拌した。反応混合物を -78°C に冷却後、反応混合物にエトキシメチル クロリド (1. 1mL、12mmol) を滴下した。反応混合物を室温まで昇温後、反応混合物にジエチルエーテルと塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン:ジエチルエーテル=30:1) にて精製し、標記化合物 (2. 8g、66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.87–0.92(15H,m), 1.16(3H,t,J=7.0Hz), 1.26–1.35(6H,m), 1.43–1.55(6H,m), 3.36(2H,q,J=7.0Hz), 3.74(2H,t,J=6.5Hz).

[1505] [製造例196—1—2] ポタシウム エトキシメチル トリフルオロボレート

[1506] [化624]

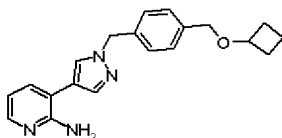


製造例196—1—1に記載のトリブチルーエトキシメチルースズ (1. 0g、2. 9mmol) とテトラヒドロフラン (10mL) の混合物に -78°C で *n*-ブチルリチウム (1. 5M *n*-ヘキサン溶液、2. 0mL、3. 2mmol) を滴下し、次いで、反応混合物を同温で30分間攪拌した。反応混合物を -78°C で、トリイソプロピルボレート (0. 73mL、3. 2mmol) とテトラヒドロフラン (10mL) の混合物にカニューレションにより滴下した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。当該混合物に 0°C でポタシウム ハイドロゲンフルオリド (1. 3g、17mmol) を加え、次いで反応混合物に水 (10mL) を滴下した。反応混合物を室温に昇温後、減圧下濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテル (50mL) で洗浄した。この残渣にアセトン (100mL) を加え、ろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、その残渣をアセトニトリルから再結晶し、標記化合物 (150mg、32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.99(3H,t,J=7.0Hz), 2.42(2H,q,J=5.6Hz), 3.18(2H,q,J=7.0Hz).

[1507] [実施例197] 3-(1-(4-シクロブトキシメチルーベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1508] [化625]



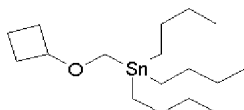
製造例195-1-1に記載の3-(1-(4-ブロモ-ベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2-イルアミン(24mg、0.073mmol)と1,4-ジオキサン(1.5mL)の混合物に、室温で、水(150 μ L)、炭酸セシウム(95mg、0.29mmol)、製造例197-1-2に記載のポタシウム シクロブトキシメチル トリフルオロボレート(21mg、0.11mmol)、酢酸パラジウム(II)(1.6mg、0.0073mmol)、および(±)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(4.5mg、0.0073mmol)を加え、窒素雰囲気下、100℃で6時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水と酢酸エチルを加え、Celiteを用いてろ過を行った。ろ液の有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下濃縮した。得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いたにて精製して、標記化合物(5.2mg、16%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 335.19(MH⁺)

出発物質ポタシウム シクロブトキシメチル トリフルオロボレートは以下の方法で合成した。

[1509] [製造例197-1-1]トリブチル-シクロブトキシメチル-スズ

[1510] [化626]



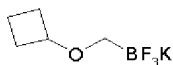
水素化ナトリウム(250mg、7.0mmol、66% in oil)とテトラヒドロフラン(20mL)の混合物に0℃でシクロブタノール(0.55mL、7.0mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)を加え、次いで、反応混合物を室温で40分間攪拌した。反応混合物に0℃で、製造例197-2-2に記載のトリブチル-ヨードメチル-スズ(2.0g、4.6mmol)を滴下し、次いで、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物にヘプタ

ンと水を加え、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝20：1）にて精製し、標記化合物（1.6g、92%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.81–0.98(15H,m), 1.26–1.35(6H,m), 1.43–1.57(7H,m), 1.65–1.70(1H,m), 1.80–1.87(2H,m), 2.14–2.21(2H,m), 3.57(2H,dd,J=7.3,7.0Hz), 3.68–3.76(1H,m).

[1511] [製造例197—1—2]ポタシウム シクロブトキシメチル トリフルオロボレート

[1512] [化627]



製造例197—1—1に記載のトリブチルーシクロブトキシメチルースズ（1.0g、2.7mmol）とテトラヒドロフラン（10mL）の混合物に -78°C で n -ブチルリチウム（1.5M n -ヘキサン溶液、1.7mL、2.7mmol）を滴下し、次いで、反応混合物を同温で60分間攪拌した。当該混合物に -78°C でトリイソプロピルボレート（0.80mL、3.5mmol）のテトラヒドロフラン溶液（10mL）を滴下し、次いで、反応混合物を室温で5分間攪拌した。反応混合物に 0°C でポタシウム ハイドロゲンフルオリド（1.25g、16mmol）を加え、次いで反応混合物を室温で50分間攪拌した。当該化合物に、室温で水（10mL）を滴下し、次いで、反応混合物を同温でさらに50分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄した。この残渣にアセトンを加え、ろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、標記化合物（210mg、42%）を得た。

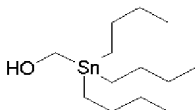
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.30–1.42(1H,m), 1.48–1.58(1H,m), 1.61–1.73(2H,m), 1.99–2.08(2H,m), 2.31(2H,q,J=5.6Hz), 3.60(1H,quin,J=6.8Hz).

.

出発物質トリブチルーヨードメチルースズは以下の方法で合成した。

[1513] [製造例197—2—1]トリブチルスタニル—メタノール

[1514] [化628]

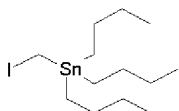


ジイソプロピルアミン(62mL、0.44mol)とテトラヒドロフラン(1000mL)の混合物に -78°C で n -ブチルリチウム(2.6M n -ヘキサン溶液、100mL、0.26mol)と n -ブチルリチウム(1.6M n -ヘキサン溶液、95mL、0.15mol)を滴下し、次いで、反応混合物を30分間攪拌した。当該混合物へ -78°C で水素化トリブチルスズ(100mL、0.37mol)を滴下し、次いで、反応混合物を 0°C で60分間攪拌した。反応混合物を -78°C に冷却後、反応混合物にパラホルムアルデヒド(13g、0.15mol)を加えた。反応混合物を徐々に室温まで昇温し、次いで、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に水、塩化アンモニウム水溶液、ジエチルエーテルを加え、有機層を分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を分離し、減圧下濃縮した。残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:ジエチルエーテル=4:1)にて精製し、標記化合物(95g、80%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 0.88–0.94(15H,m), 1.27–1.36(6H,m), 1.49–1.55(6H,m), 4.02(2H,dd, $J=1.8,6.6\text{Hz}$).

[1515] [製造例197—2—2]トリブチルーヨードメチルースズ

[1516] [化629]

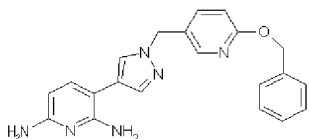


トリフェニルホスフィン(70g、0.27mol)とテトラヒドロフラン(500ml)の混合物に 0°C で N -ヨードスクシンイミド(60g、0.27mol)とテトラヒドロフラン(500mL)の混合物を滴下し、次いで、反応混合物を 0°C で30分間攪拌した。当該混合物へ 0°C で製造例197—2—1に記載のトリブチルスタニルメタノール(71g、0.22mol)を滴下し、次いで反応混合物を 0°C で20分間攪拌した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物にジエチルエーテルと水を加え、有機層を分離した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を分離し、減圧下濃縮した。残渣にヘプタン(400mL)を加えろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン)にて精製し、標記化合物(90g、94%)を得た。

^1H -NMR Spectrum(CDCl_3) δ (ppm):0.91(9H,t,J=7.2Hz), 0.96–1.00(6H,m), 1.28–1.37(6H,m), 1.49–1.56(6H,m), 1.94(2H,t,J=8.9Hz).

[1517] [実施例198] 3-(1-(6-ベンジルオキシ-ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1518] [化630]

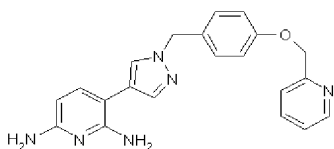


窒素雰囲気下、製造例36-1-2に記載の3-(1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン(30.0mg、0.171mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5.00mL)溶液に、氷冷下(0℃)で水素化ナトリウム(7.52mg、0.188mmol、60% in oil)を加え、室温で30分間攪拌した。その後、その混合物に製造例191-1-2に記載の2-ベンジルオキシ-5-クロロメチル-ピリジン(59.9mg、0.257mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を室温で水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物(27.4mg、43.0%)を得た。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm):5.09(2H,brs), 5.26(2H,s), 5.34(2H,s), 5.44(2H,brs), 5.77(1H,dd,J=2.8,8.0Hz), 6.86(1H,dd,J=2.0,8.8Hz), 7.14–7.16(1H,m), 7.29–7.44(5H,m), 7.57(1H,d,J=2.0Hz), 7.68–7.71(1H,m), 7.94(1H,d,J=1.6Hz), 8.17(1H,s).

[1519] [実施例199] 3-(1-(4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1520] [化631]



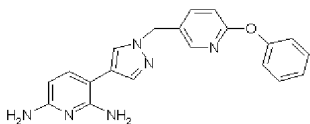
窒素雰囲気下、製造例36-1-2に記載の3-(1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン(30.0mg、0.171mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5

. 00mL) 溶液に、氷冷下 (0°C) で水素化ナトリウム (7. 52mg、0. 188mmol、60% in oil) を加え、室温で30分間攪拌した。その後、その混合物に実施例192に記載の2-(4-クロロメチルフェノキシ)メチル-ピリジン (59. 9mg、0. 257mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を室温で水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=2:1→酢酸エチル)で精製し、標記化合物 (11. 5mg、18. 1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.06(2H, brs), 5.16(2H, s), 5.21(2H, s), 5.43(2H, brs), 5.77(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.99(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.14(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.32–7.35(1H, m), 7.49(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.55(1H, s), 7.80–7.84(1H, m), 7.90(1H, s), 8.56–8.57(1H, m).

[1521] [実施例200] 3-(1-(6-フェノキシ-ピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン

[1522] [化632]



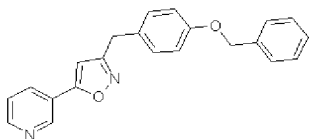
窒素雰囲気下、製造例36-1-2に記載の3-(1H-ピラゾール-4-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン (30. 0mg、0. 171mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (5. 00mL) 溶液に、氷冷下 (0°C) で水素化ナトリウム (7. 52mg、0. 188mmol、60% in oil) を加え、室温で10分間攪拌した。その後、その混合物に製造例193-1-2に記載の5-クロロメチル-2-フェノキシ-ピリジン (59. 9mg、0. 273mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を室温で水と酢酸エチルに分配した。その有機層を水と飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その溶媒を減圧下留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標記化合物 (15. 4mg、25. 2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.09(2H, brs), 5.29(2H, s), 5.44(2H, brs), 5.77(1H, dd, $J=0.8, 8.0\text{Hz}$), 7.01(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.10–7.23(4H, m), 7.41(2H, t, J

=7.6Hz), 7.59(1H,s), 7.79(1H,dd,J=2.0,8.4Hz), 7.96(1H,s), 8.14(1H,d,J=2.8Hz).

[1523] [実施例201]3-(3-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン

[1524] [化633]

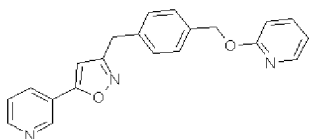


3-エチニルピリジン(50mg、0.485mmol)と製造例1-1-3に記載の(4-ベンジルオキシ-フェニル)-アセトヒドロキシモイルクロリド(214mg、0.776mmol)のテトラヒドロフラン溶液(3mL)にトリエチルアミン(270 μ L、1.94mmol)を加え、室温で2.5時間撹拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:4から1:2)で精製し、標記化合物(80mg、48%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.02(2H,s), 5.05(2H,s), 5.37(1H,s), 6.93–6.97(2H,m), 7.19–7.22(2H,m), 7.30–7.44(6H,m), 8.04–8.06(1H,m), 8.63–8.65(1H,m), 8.95–8.96(1H,m).

[1525] [実施例202]3-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン

[1526] [化634]



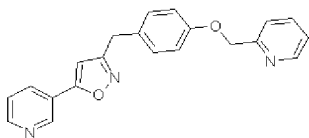
3-エチニルピリジン(10mg、0.097mmol)と製造例2-1-5に記載の(4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)-アセトヒドロキシモイルクロライド(42.9mg、0.155mmol)のテトラヒドロフラン溶液(3mL)にトリエチルアミン(54.1 μ L、0.388mmol)を加え、室温で2.5時間撹拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフ

イー(酢酸エチル:ヘプタン=1:4から1:2、そして1:1)で精製し、標記化合物(8mg、24%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.09(2H,s), 5.37(2H,s), 6.38(1H,s), 6.79–6.81(1H,m), 6.87–6.90(1H,m), 7.31(2H,d,J=8.4Hz), 7.37–7.40(1H,m), 7.45(2H,d,J=8.4Hz), 7.56–7.61(1H,m), 8.02–8.05(1H,m), 8.16–8.18(1H,m), 8.64–8.65(1H,m), 8.956–8.959(1H,m).

[1527] [実施例203] 3-(3-(4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン

[1528] [化635]



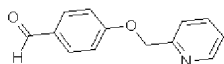
3-エチニルピリジン(50mg、0.485mmol)と製造例203-1-4に記載の(4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-フェニル)アセトヒドロキシモイルクロライド(215mg、0.776mmol)のテトラヒドロフラン溶液(3mL)にトリエチルアミン(270 μL 、1.94mmol)を加え、室温で2.5時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:4から1:2、そして1:1)で精製し、標記化合物(71mg、43%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.02(2H,s), 5.20(2H,s), 6.37(1H,s), 7.47(2H,d,J=8.4Hz), 7.20–7.24(2H,m), 7.21(1H,d,J=8.4Hz), 7.37–7.40(1H,m), 7.51–7.53(1H,m), 7.69–7.73(1H,m), 8.02–8.05(1H,m), 8.59–8.60(1H,m), 8.63–8.65(1H,m), 8.95–8.96(1H,m).

出発物質(4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-フェニル)アセトヒドロキシモイルクロライドは以下の方法で合成した。

[1529] [製造例203-1-1] 4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンズアルデヒド

[1530] [化636]

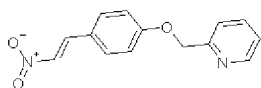


4-ヒドロキシベンズアルデヒド(20g、164mmol)と2-ピコリルクロライド(27g、165mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液(250mL)に炭酸カリウム(68g、492mmol)を加え、室温で3日間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(29g、83%)を得た。標記化合物は、精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.31(2H,s), 7.21–7.25(2H,m), 7.35–7.39(1H,m), 7.53–7.55(1H,m), 7.83–7.90(3H,m), 8.59–8.61(1H,m), 9.88(1H,s).

[1531] [製造例203-1-2]2-(4-((E)-ニトロビニル)-フェノキシメチル)-ピリジン

[1532] [化637]

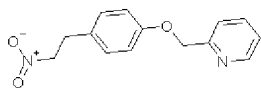


製造例203-1-1に記載の4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-ベンズアルデヒド(29g、136mmol)、ニトロメタン(36.6mL、680mmol)、酢酸アンモニウム(21g、272mmol)そして酢酸(300mL)の混合物を100℃で21時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮した。その残渣を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、標記化合物(33.9g、97%)を得た。標記化合物は、精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.27(2H,s), 7.04–7.06(2H,m), 7.25–7.28(1H,m), 7.49–7.54(4H,m), 7.72–7.76(1H,m), 7.96–7.99(1H,m), 8.62–8.63(1H,m).

[1533] [製造例203-1-3]2-(4-(2-ニトロエチル)-フェノキシメチル)-ピリジン

[1534] [化638]

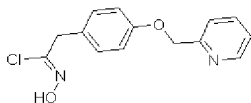


製造例203-1-2に記載の2-(4-((E)-ニトロビニル)-フェノキシメチル)-ピリジン(33.9g、132mmol)の酢酸(34mL)/ジメチルスルホキシド(576mL)の溶液に、適宜冷却しながら室温で水素化ホウ素ナトリウム(7.99g、211mmol)を加えた。その混合物を室温で5時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をヘプタンと酢酸エチルから再結晶することにより、標記化合物(6.81g、20%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.26–3.30(2H,m), 4.57–4.61(2H,m), 5.51(2H,s), 6.97(2H,d,J=8.8Hz), 7.17(2H,d,J=8.8Hz), 7.41–7.44(1H,m), 7.89–7.91(1H,m), 7.96–8.00(1H,m), 8.77–8.78(1H,m).

[1535] [製造例203-1-4] (4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-フェニル) アセトヒドロキシモイル クロライド

[1536] [化639]

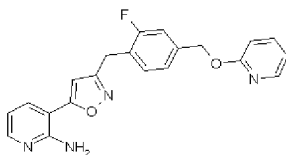


製造例203-1-3に記載の2-(4-(2-ニトロエチル)-フェノキシメチル)-ピリジン(3g、11.6mmol)のメタノール溶液(36mL)にリチウムメトキシド(881mg、23.2mmol)を加えた。その混合物を1時間室温で攪拌した。その混合物を減圧下濃縮し、残渣中の水をトルエンで共沸し、その残渣を塩化メチレン(46mL)とテトラヒドロフラン(23mL)で希釈した。−78℃に冷却し、その後、その懸濁液に四塩化チタン(IV)(4.08mL、37.1mmol)を滴下した。その混合物を室温で1時間攪拌した。その混合物を−78℃まで冷却し、酢酸エチルと氷水に分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物(1.98g)を得た。

この標記化合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

[1537] [実施例204] 3-(3-(2-フルオロ-4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1538] [化640]

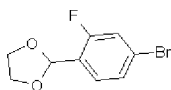


製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン (38.4mg、0.325mmol) と製造例204-1-8に記載の(2-フルオロ-4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル) アセトヒドロキシモイル クロライド (150mg、0.509mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (3mL) にトリエチルアミン (97.2 μ L、0.697mmol) を加え、60℃で2時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘプタン=1:4から1:2、そして1:1) で精製し、標記化合物 (46mg、24%) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.09(2H,s), 5.37(2H,s), 5.43(2H,brs), 6.32(1H,s), 6.70-6.73(1H,m), 6.80-6.82(1H,m), 6.88-6.92(1H,m), 7.19-7.30(3H,m), 7.58-7.62(1H,m), 7.70-7.73(1H,m), 8.13-8.18(2H,m).

出発物質(2-フルオロ-4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル) アセトヒドロキシモイル クロライドは以下の方法で合成した。

[1539] [製造例204-1-1] 2-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-[1,3]ジオキソラン

[1540] [化641]

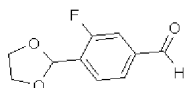


4-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (10g、49.3mmol)、エチレングリコール (27.5mL、493mmol)、カンファースルホン酸 (115mg、0.493mmol) そしてトルエン (250mL) の混合物を還流下、5時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加えた。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物 (12.5g) を得た。この標記化合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.03–4.09(2H,m), 4.10–4.16(2H,m), 6.03 (1H,s), 7.25–7.28(1H,m), 7.30–7.32(1H,m), 7.40–7.44(1H,m).

[1541] [製造例204-1-2] 4-[1,3]ジオキソラン-2-イル-3-フルオロベンズアルデヒド

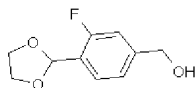
[1542] [化642]



製造例204-1-1に記載の2-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-[1,3]ジオキソラン(12.5g, 50.7mmol)のテトラヒドロフラン溶液(600mL)に、*n*-ブチルリチウム(28.5mL, 2.67M ヘキサン溶液、76.1mmol)を15分間で滴下した。−78℃で5分間攪拌した後、その反応溶液に*N*-ホルミルモルホリン(5.61mL, 55.8mmol)のTHF溶液を加え、さらにその温度で2.5時間攪拌した。その混合物に水と酢酸エチルを加え、分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物(9.99g)を得た。この標記化合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

[1543] [製造例204-1-3] (4-[1,3]ジオキソラン-2-イル-3-フルオロフェニル)-メタノール

[1544] [化643]



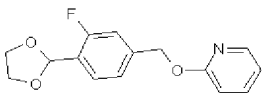
製造例204-1-2に記載の4-[1,3]ジオキソラン-2-イル-3-フルオロベンズアルデヒド(10g, 50.9mmol)のメタノール溶液(200mL)に水素化ホウ素ナトリウム(2.12g, 56mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:1)で精製し、標記化合物(2.44g, 24%)を得た。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.80(1H,brs), 4.03–4.17(4H,m), 6.21(2H,d

,J=6.0Hz), 6.08(1H,s), 7.09–7.19(1H,m), 7.38–7.54(2H,m).

[1545] [製造例204-1-4]2-(4-[1,3]ジオキソラン-2イル-3-フルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン

[1546] [化644]

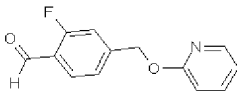


製造例204-1-3に記載の(4-[1,3]ジオキソラン-2イル-3-フルオロ-フェニル)-メタノール(2.44g、12.3mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(20mL)に水素化ナトリウム(537mg、14.8mmol、60% in oil)を加えた。0℃まで冷却した後、その懸濁液に2-フルオロピリジン(1.27mL、14.8mmol)を加え、60℃で2時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:4)で精製し、標記化合物(2.17g、64%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.05–4.17(4H,m), 5.38(2H,s), 6.09(1H,s), 6.79–6.83(1H,m), 6.88–6.91(1H,m), 7.16–7.25(2H,m), 7.50–7.54(1H,m), 7.56–7.62(1H,m), 8.14–8.16(1H,m).

[1547] [製造例204-1-5]2-フルオロ-4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンズアルデヒド

[1548] [化645]



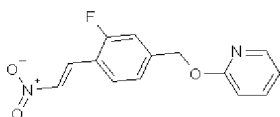
製造例204-1-4に記載の2-(4-[1,3]ジオキソラン-2イル-3-フルオロ-ベンジルオキシ)-ピリジン(2.17g、7.88mmol)のメタノール(10mL)/テトラヒドロフラン(10mL)溶液に、5N 塩酸(8.43mL、8.43mmol)を加えた。その溶液を室温で15分間攪拌した。その混合物を0℃まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮することにより、標記化

合物(1.81g)を得た。この標記化合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.46(2H,s), 6.82–6.94(3H,m), 7.29–7.34(1H,m), 7.59–7.65(1H,m), 7.85–7.89(1H,m), 8.14–8.17(1H,m), 10.35(1H,s).

[1549] [製造例204-1-6] 2-(3-フルオロ-4-(E)-2-ニトロビニル)-ベンジルオキシ)-ピリジン

[1550] [化646]

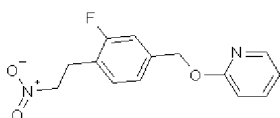


製造例204-1-5に記載の2-フルオロ-4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンズアルデヒド(1.81g、7.81mmol)、ニトロメタン(2.12mL、39.1mmol)、酢酸アンモニウム(1.2g、15.6mmol)そして酢酸(20mL)の混合物を100°Cで5時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:4)で精製し、標記化合物(980mg、46%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 5.44(2H,s), 6.84–6.87(1H,s), 6.91–6.94(1H,m), 7.24–7.32(3H,m), 7.48–7.52(1H,m), 7.61–7.65(1H,m), 7.71–7.75(1H,m), 8.14–8.16(1H,m).

[1551] [製造例204-1-7] 2-(3-フルオロ-4-(2-ニトロエチル)-ベンジルオキシ)-ピリジン

[1552] [化647]



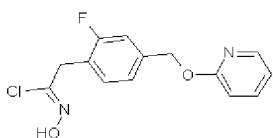
製造例204-1-6に記載の2-(3-フルオロ-4-(E)-2-ニトロビニル)-ベンジルオキシ)-ピリジン(980mg、3.57mmol)の酢酸(1mL)/ジメチルスルホキシド(17mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(203mg、5.36mmol)を適宜冷却しながら室温で加えた。その混合物を室温で3時間攪拌した。その混合物を酢酸エチ

ルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物(960mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.34–3.39(2H,m), 4.60–4.67(2H,m), 5.36(2H,s), 6.80–6.83(1H,m), 6.89–6.92(1H,m), 7.17–7.21(3H,m), 7.58–7.62(1H,m), 8.15–8.17(1H,m).

[1553] [製造例204–1–8] (2–フルオロ–4–(ピリジン–2–イルオキシメチル)–フェニル) アセトヒドロキシモイル クロライド

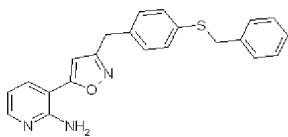
[1554] [化648]



製造例204–1–7に記載の2–(3–フルオロ–4–(2–ニトロ–エチル)–ベンジルオキシ)–ピリジン(960mg、3.47mmol)のメタノール溶液(20mL)にリチウムメトキシド(264mg、6.94mmol)を加えた。その混合物を1時間室温で攪拌した。その混合物を減圧下濃縮し、残渣中の水をトルエンで共沸し、その残渣を塩化メチレン(15mL)とテトラヒドロフラン(5mL)で希釈した。–78°Cに冷却し、その後、その懸濁液に四塩化チタン(IV)(1.22mL、11.1mmol)を滴下した。その混合物を0°Cで2時間攪拌した。その混合物を–78°Cまで冷却し、酢酸エチルと氷水に分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物(890mg)を得た。この標記化合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

[1555] [実施例205] 3–(3–(4–ベンジルスルファニル–ベンジル)–イソキサゾール–5–イル)–ピリジン–2–イルアミン

[1556] [化649]



製造例1–2–3に記載の3–エチニル–ピリジン–2–イルアミン(50mg、0.423mmol)と製造例205–1–6に記載の(4–フェニルスルファニルメチル–フェニル)

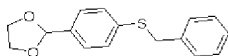
アセトヒドロキシモイル クロライド (197mg、0.677mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (3mL) にトリエチルアミン (147 μ L、1.06mmol) を加え、室温で18時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘプタン=1:4から1:2) で精製し、標記化合物 (29mg、18%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.98(2H,s), 4.11(2H,s), 5.38(2H,brs), 6.22(1H,s), 6.70–6.73(1H,m), 7.16–7.18(2H,m), 7.22–7.31(7H,m), 7.69–7.71(1H,m), 8.14–8.15(1H,m).

出発物質 (4-ベンジルフェニルスルファニル-フェニル) アセトヒドロキシモイル クロライドは以下の方法で合成した。

[1557] [製造例205-1-1] 2-(4-ベンジルスルファニル-フェニル)-[1,3]ジオキソラン

[1558] [化650]

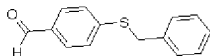


2-(4-ブロモフェニル)-1,3-ジオキサン (5g、0.677mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (100mL) に、 -78°C で *n*-ブチルリチウム (14.9mL、2.64M ヘキサン溶液、39.2mmol) を加え、15分間攪拌した。その混合物に -78°C でベンジルジスルフィド (5.91g、24mmol) を滴下し、さらに5時間攪拌した。その混合物を 0°C まで昇温し、酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘプタン=1:4) で精製し、標記化合物 (1.06g、18%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.90–4.04(4H,m), 4.26(2H,s), 5.67(1H,s), 7.23–7.37(9H,m).

[1559] [製造例205-1-2] 4-ベンジルスルファニル-ベンズアルデヒド

[1560] [化651]

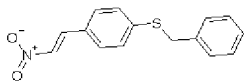


製造例205-1-1に記載の2-(4-ベンジルスルファニル-フェニル)-[1,3]ジ
オキシラン(1.06g、3.89mmol)のメタノール(5mL)/テトラヒドロフラン(5mL)溶液
に1N 塩酸(4.16mL)を加え、室温で30分間攪拌した。その混合物を0℃まで冷
却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。その有
機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を
減圧下濃縮することにより、標記化合物(840mg)を得た。この標記化合物は、さらに
精製することなく、次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.40(2H,s), 7.26-7.28(1H,m), 7.31-
7.35(2H,m), 7.43-7.45(2H,m), 7.51-7.53(2H,m), 7.79-7.81(2H,m), 9.90(1H,s
)

[1561] [製造例205-1-3] 1-ベンジルスルファニル-4-((E)-2-ニトロ-ビニル)-
ベンゼン

[1562] [化652]

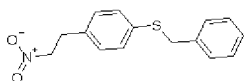


製造例205-1-2に記載の4-ベンジルスルファニル-ベンズアルデヒド(840m
g、3.68mmol)、ニトロメタン(997 μ L、18.4mmol)、酢酸アンモニウム(567mg、
7.36mmol)そして酢酸(10mL)の混合物を100℃で2時間攪拌した。その混合物
を室温まで冷却し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルと水に分配した。その有機
層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、ろ過し
た。そのろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物(950mg)を得た。この標記化
合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.37(2H,s), 7.23-7.34(3H,m), 7.40-
7.45(4H,m), 7.76-7.81(2H,m), 8.08(1H,d,J=14Hz), 8.20(1H,d,J=14Hz).

[1563] [製造例205-1-4] 1-ベンジルスルファニル-4-(2-ニトロ-エチル)-ベンゼ
ン

[1564] [化653]

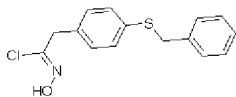


製造例205-1-3に記載の1-ベンジルスルファニル-4-((E)-2-ニトロビニル)-ベンゼン(950mg、3.5mmol)の酢酸(0.6mL)/ジメチルスルホキシド(10mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(212mg、5.6mmol)を内温30℃以下保ちながら加え、室温で30分間攪拌した。その混合物を氷水で冷却し、水を加え、さらに30分間攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物(936mg)を得た。この標記化合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.15-3.18(2H,m), 4.21(2H,s), 4.80-4.83(2H,m), 7.18-7.35(9H,m).

[1565] [製造例205-1-5] (4-ベンジルフェニルスルファニル-フェニル) アセトヒドロキシモイル クロライド

[1566] [化654]



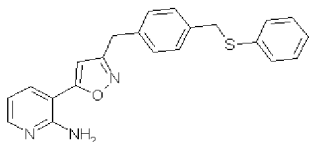
製造例205-1-4に記載の1-ベンジルスルファニル-4-(2-ニトロエチル)-ベンゼン(936mg、3.42mmol)のメタノール溶液(12mL)にリチウムメトキシド(260mg、6.84mmol)を加えた。その混合物を10分間室温で攪拌した。その混合物を減圧下濃縮し、残渣中の水をトルエンで共沸し、その残渣を塩化メチレン(16mL)とテトラヒドロフラン(8mL)で希釈した。-78℃に冷却し、その懸濁液に四塩化チタン(IV) (825 μL 、7.52mmol)を滴下した。その混合物を0℃で1時間攪拌した。その混合物を-78℃まで冷却し、酢酸エチルと氷水に分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物(1.01g)を得た。この標記化合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.77(2H,s), 4.23(2H,s), 7.16-7.38(9H,m), 11.7(1H,s).

[1567] [実施例206] 3-(3-(4-フェニルスルファニルメチル-ベンジル)-イソキサゾール

ル-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1568] [化655]



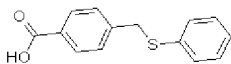
製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(50mg、0.423 mmol)と製造例206-1-6に記載の(4-フェニルスルファニルメチル-フェニル)アセトヒドロキシモイル クロライド(197mg、0.677mmol)のテトラヒドロフラン溶液(3mL)にトリエチルアミン(147 μ L、1.06mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:4から1:2)で精製し、標記化合物(41mg、26%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.03(2H,s), 4.11(2H,s), 5.42(2H,brs), 6.23(1H,s), 6.69-6.73(1H,m), 7.16-7.35(9H,m), 7.69-7.71(1H,m), 8.13-8.15(1H,m).

出発物質(4-フェニルスルファニルメチル-フェニル)アセトヒドロキシモイル クロライドは以下の方法で合成した。

[1569] [製造例206-1-1]4-フェニルスルファニルメチル-ベンゾイック アシッド

[1570] [化656]

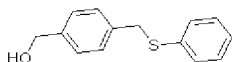


4-(プロモメチル)ベンゾイック アシッド(10g、46.5mmol)、ソジウム チオフェノキシド(6.15g、46.5mmol)そしてエタノール(100mL)の混合物を還流下、1.5時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、1N 塩酸で酸性にした。生じた沈殿物を集め、酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した。その有機層を減圧下濃縮することにより、標記化合物(10g)を得た。この標記化合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 4.31(2H,s), 7.16–7.20(1H,m), 7.26–7.34(4H,m), 7.45–7.47(2H,m), 7.84–7.86(2H,m), 12.9(1H,brs).

[1571] [製造例206-1-2] (4-フェニルスルファニルメチルーフェニル) –メタノール

[1572] [化657]

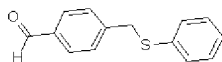


リチウムアルミニウムハイドライド (1.95g, 51.3mmol) のテトラヒドロフラン (50mL) 懸濁液に製造例206-1-1に記載の4-フェニルスルファニルメチルーベンゾイックアシッド (5g, 20.5mmol) のテトラヒドロフラン溶液を滴下し、室温で30分間攪拌した。その混合物を氷水で冷却し、注意しながら水を加えた。その混合物をセライトベッドを用いてろ過し、そのろ液を合わせた。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物 (2.01g) を得た。この標記化合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 4.22(2H,s), 4.45(2H,d,J=5.6Hz), 5.13(1H,t,J=5.6Hz), 7.16–7.34(9H,m).

[1573] [製造例206-1-3] 4-フェニルスルファニルメチルーベンズアルデヒド

[1574] [化658]

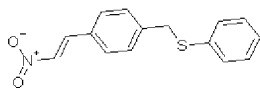


製造例206-1-2に記載の (4-フェニルスルファニルメチルーフェニル) –メタノール (1g, 4.34mmol) のクロロホルム (10mL) 溶液に二酸化マンガン (3.77g, 43.4mmol) を加え、室温で15時間攪拌した。二酸化マンガンを手洗いセライトベッド用いて取り除いた後、そのろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物 (990mg) を得た。この標記化合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

^1H -NMR Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 4.34(2H,s), 7.16–7.20(1H,m), 7.27–7.35(4H,m), 7.56(2H,d,J=8.0Hz), 7.83(2H,d,J=8.0Hz), 9.95(1H,s).

[1575] [製造例206-1-4] 1-((E)-2-ニトロビニル)-4-フェニルスルファニルメチルーベンゼン

[1576] [化659]

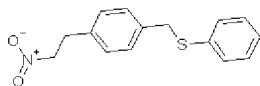


製造例206-1-3に記載の4-フェニルスルファニルメチルーベンズアルデヒド(90mg、4.34mmol)、ニトロメタン(1.18mL、21.7mmol)、酢酸アンモニウム(669mg、8.68mmol)そして酢酸(5mL)の混合物を100℃で6時間撹拌した。その混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物(1.15g)を得た。この標記化合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.29(2H,s), 7.16-7.20(1H,m), 7.27-7.35(4H,m), 7.44(2H,d,J=6.8Hz), 7.77(2H,d,J=6.8Hz), 8.08(1H,d,J=13.6Hz), 8.18(1H,d,J=13.6Hz).

[1577] [製造例206-1-5] 1-(2-ニトロエチル)-4-フェニルスルファニルメチルーベンゼン

[1578] [化660]



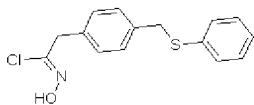
製造例206-1-4に記載の1-((E)-2-ニトロビニル)-4-フェニルスルファニルメチルーベンゼン(1.15g、4.24mmol)の酢酸(0.6mL)/ジメチルスルホキシド(10mL)の溶液に水素化ホウ素ナトリウム(257mg、6.78mmol)を加え、室温で30分間撹拌した。その混合物を氷水で冷却し、酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物(1.15g)を得た。この標記化合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.17-3.20(2H,m), 4.21(2H,s), 4.80-4.84(2H,m), 7.15-7.20(3H,m), 7.27-7.33(6H,m).

[1579] [製造例206-1-6] (4-フェニルスルファニルメチルーフェニル)アセトヒドロキシモ

イル クロライド

[1580] [化661]

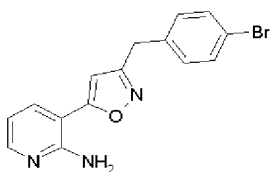


製造例206-1-5に記載の1-(2-ニトロエチル)-4-フェニルスルファニルメチルベンゼン(1.1g, 4.03mmol)のメタノール溶液(12mL)にリチウムメトキシド(306mg, 8.06mmol)を加えた。その混合物を10分間室温で攪拌した。その混合物を減圧下濃縮し、残渣中の水をトルエンで共沸し、その残渣を塩化メチレン(16mL)とテトラヒドロフラン(8mL)で希釈した。−78℃に冷却し、その後、その懸濁液に四塩化チタン(IV)(972μL, 8.87mmol)を滴下した。その混合物を0℃で1時間攪拌した。その混合物を−78℃まで冷却し、酢酸エチルと氷水に分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物(1.15g)を得た。この標記化合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.78(2H,s), 4.23(2H,s), 7.15–7.19(3H,m), 7.27–7.34(6H,m), 11.7(1H,s).

[1581] [実施例207] 3-(3-(4-ブロモベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1582] [化662]



製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(50mg, 0.423mmol)と製造例207-1-3に記載の4-ブロモフェニル アセトヒドロキシモイル クロライド(168mg, 0.677mmol)のテトラヒドロフラン溶液(3mL)にトリエチルアミン(147μL, 1.06mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。その混合物を、酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィ

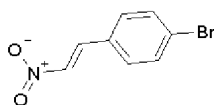
一(酢酸エチル:ヘプタン=1:4から1:2)で精製し、標記化合物(33mg、24%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.02(2H,s), 5.42(2H,brs), 6.24(1H,s), 6.70–6.74(1H,m), 7.16–7.18(2H,m), 7.44–7.48(2H,m), 7.70–7.72(1H,m), 8.14–8.16(1H,m).

出発物質4-ブロモフェニル アセトヒドロキシモイル クロライドは以下の方法で合成した。

[1583] [製造例207-1-1] 1-ブロモ-4-((E)-2-ニトロビニル)-ベンゼン

[1584] [化663]

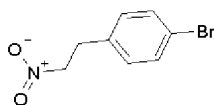


4-ブロモベンズアルデヒド(16.8g、91mmol)、ニトロメタン(24.6mL、455mmol)、酢酸アンモニウム(14g、182mmol)そして酢酸(160mL)の混合物を100℃で4時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、水に注ぎ入れた。生じた沈殿物を集め、水で洗浄し、減圧下乾燥することにより、標記化合物(17.4g)を得た。この標記化合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7.71(2H,d,J=8.4Hz), 7.82(2H,d,J=8.4Hz), 8.13(1H,d,J=13.6Hz), 8.27(1H,d,J=13.6Hz).

[1585] [製造例207-1-2] 1-ブロモ-4-(2-ニトロエチル)-ベンゼン

[1586] [化664]



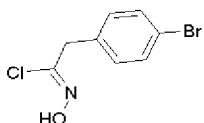
製造例207-1-1に記載の1-ブロモ-4-((E)-2-ニトロビニル)-ベンゼン(1g、4.37mmol)の酢酸(0.6mL)/ジメチルスルホキシド(10mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(265mg、6.99mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。その混合物を氷水で冷却し、酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮することにより

、標記化合物(948mg)を得た。この標記化合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.20(2H,t,J=6.8Hz), 4.85(2H,t,J=6.8Hz), 7.25(2H,d,J=8.2Hz), 7.51(2H,d,J=8.2Hz).

[1587] [製造例207-1-3] 4-ブロモフェニル アセトヒドロキシモイル クロライド

[1588] [化665]

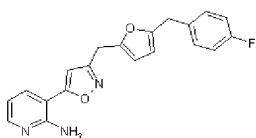


製造例207-1-2に記載の1-ブロモ-4-(2-ニトロエチル)-ベンゼン(948mg、4.12mmol)のメタノール溶液(12mL)にリチウムメトキシド(313mg、8.24mmol)を加えた。その混合物を10分間室温で撹拌した。その混合物を減圧下濃縮し、残渣中の水をトルエンで共沸し、その残渣を塩化メチレン(16mL)とテトラヒドロフラン(8mL)で希釈した。−78℃に冷却し、その後、その懸濁液に四塩化チタン(IV)(994 μ L、9.06mmol)を滴下した。その混合物を0℃で1時間撹拌した。その混合物を−78℃まで冷却し、酢酸エチルと氷水に分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物(990mg)を得た。この標記化合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.82(2H,s), 7.23(2H,d,J=8.4Hz), 7.54(2H,d,J=8.4Hz), 11.8(1H,s).

[1589] [実施例208] 3-(3-(5-(4-フルオロベンジル)-フラン-2-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1590] [化666]



製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(50mg、0.423mmol)と製造例208-1-5に記載の(5-(4-フルオロベンジル)-フラン-2-

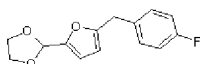
イル)アセトヒドロキシモイル クロライド(181mg、0.677mmol)のテトラヒドロフラン溶液(3mL)にトリエチルアミン(147 μ L、1.06mmol)を加え、室温で19時間攪拌した。その混合物を、酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:4から1:2)で精製し、標記化合物(9mg、6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.91(2H,s), 4.04(2H,s), 5.39(2H,brs), 5.93(1H,d,J=3.0Hz), 6.07(1H,d,J=3.0Hz), 6.30(1H,s), 6.72–6.75(1H,m), 6.96–7.01(2H,m), 7.17–7.21(2H,m), 7.66–7.68(1H,m), 8.15–8.17(1H,m).

出発物質(5-(4-フルオロベンジル)-フラン-2-イル)アセトヒドロキシモイル クロライドは以下の方法で合成した。

[1591] [製造例208-1-1]2-(5-(4-フルオロベンジル)-フラン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン

[1592] [化667]

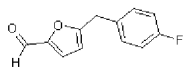


2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-フラン(5g、35.7mmol)のテトラヒドロフラン(50mL)溶液に、 -78°C でn-ブチルリチウム(15.6mL、2.64Mヘキサン溶液、41.1mmol)を滴下し、その温度で1時間攪拌した。4-フルオロベンジルブロマイド(6.9g、36.5mmol)のテトラヒドロフラン溶液をその混合物に加え、さらに -78°C で1時間攪拌した。その混合物を室温まで昇温し、酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液に分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:10から1:3)で精製し、標記化合物(4.5g、51%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.86–3.90(2H,m), 3.96–4.00(4H,m), 5.78(1H,s), 6.07(1H,d,J=3.0Hz), 6.42(1H,d,J=3.0Hz), 7.12–7.16(2H,m), 7.25–7.29(2H,m).

[1593] [製造例208-1-2]5-(4-フルオロベンジル)-フラン-2-カルバルデヒド

[1594] [化668]

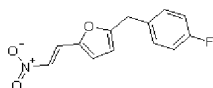


製造例208-1-1に記載の2-(5-(4-フルオロベンジル)-フラン-2-イル)-[1,3]ジオキソラン(4.51g、18.2mmol)のメタノール(45mL)溶液にクエン酸(12.2g、63.7mmol)の水溶液(45mL)を加え、室温で1時間激しく攪拌した。その混合物を酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水そして飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物(4.51g、51%)を得た。この標記化合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.11(2H,s), 6.47-6.48(1H,m), 7.15-7.19(2H,m), 7.30-7.34(2H,m), 7.47-7.48(1H,m), 9.49(1H,s).

[1595] [製造例208-1-3]2-(4-フルオロベンジル)-5-((E)-2-ニトロビニル)-フラン

[1596] [化669]



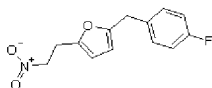
製造例208-1-2に記載の5-(4-フルオロベンジル)-フラン-2-カルバルデヒド(1g、4.89mmol)、ニトロメタン(1.32mL、24.5mmol)、酢酸アンモニウム(754mg、9.78mmol)そして酢酸(10mL)の混合物を100℃で3時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物(1.21g)を得た。この標記化合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.08(2H,s), 6.42(1H,d,J=3.4Hz), 7.08-7.19(2H,m), 7.22(1H,d,J=3.4Hz), 7.29-7.37(2H,m), 7.64(1H,d,J=13.2Hz), 7.96(1H,d,J=13.2Hz).

[1597] [製造例208-1-4]2-(4-フルオロベンジル)-5-(2-ニトロエチル)-フ

ラン

[1598] [化670]

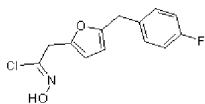


製造例208-1-3に記載の2-(4-フルオロベンジル)-5-((E)-2-ニトロビニル)-フラン(1.21g、4.89mmol)の酢酸(0.6mL)/ジメチルスルホキシド(10mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(296mg、7.82mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。その混合物を氷水で冷却し、酢酸エチルと水に分配した。その有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物(1.14g)を得た。この標記化合物は、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.20-3.24(2H,m), 3.91(2H,s), 4.77-4.80(2H,m), 6.00(1H,d,J=3.0Hz), 6.10(1H,d,J=3.0Hz), 7.08-7.15(2H,m), 7.23-7.28(2H,m).

[1599] [製造例208-1-5] (5-(4-フルオロベンジル)-フラン-2-イル)アセトヒドロキシモイル クロライド

[1600] [化671]



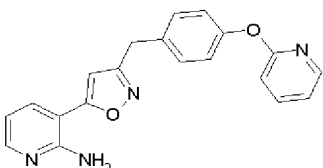
製造例208-1-4に記載の2-(4-フルオロベンジル)-5-(2-ニトロエチル)-フラン(1.14g、4.57mmol)のメタノール溶液(12mL)にリチウムメトキシド(347mg、9.14mmol)を加えた。その混合物を10分間室温で攪拌した。その混合物を減圧下濃縮し、残渣中の水をトルエンで共沸し、その残渣を塩化メチレン(16mL)とテトラヒドロフラン(8mL)で希釈した。-78℃に冷却し、その後、その懸濁液に四塩化チタン(IV)(1.1mL、10.1mmol)を滴下した。その混合物を0℃で1時間攪拌した。その混合物を-78℃まで冷却し、酢酸エチルと氷水に分配した。その有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物(940mg)を得た。この標記化合物は

、さらに精製することなく、次の反応に用いた。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.82(2H,s), 3.93(2H,s), 6.03(1H,d,J=3.0Hz), 6.20(1H,d,J=3.0Hz), 7.11–7.15(2H,m), 7.23–7.27(2H,m), 11.8(1H,s).

[1601] [実施例209] 3-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1602] [化672]



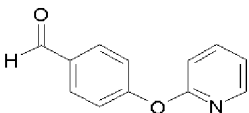
製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(45mg、0.38 mmol)と製造例209-1-4に記載の(4-(ピリジン-2-イルオキシ)ベンゼン)-アセトヒドロキシモイルクロリド(200mg、0.76mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に、トリエチルアミン(139mg、1.4mmol)を加え、60℃で10分攪拌した。反応溶液を室温に戻し、NH-シリカゲルを加え、その溶媒を減圧下留去した。NHシリカゲルに吸着させた粗生成物を、NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=2:1、1:1)で精製し、標記化合物(40mg、30%)を得た。

^1H -NMR Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.05(2H,s), 6.28(2H,brs), 6.68–6.72(1H,m), 6.87(1H,s), 7.00–7.03(1H,m), 7.06–7.14(3H,m), 7.37(2H,d,J=8.4Hz), 7.81–7.87(1H,m), 7.87–7.91(1H,m), 8.08–8.11(1H,m), 8.11–8.14(1H,m).

出発物質(4-(ピリジン-2-イルオキシ)ベンゼン)-アセトヒドロキシモイルクロリドは以下の方法で合成した。

[1603] [製造例209-1-1] 4-(ピリジン-2-イルオキシ)-ベンズアルデヒド

[1604] [化673]



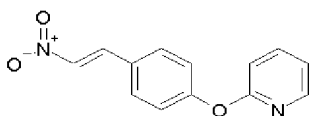
4-ヒドロキシベンズアルデヒド(10g、82mmol)と2-フルオロピリジン(8.0g、82 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)溶液に水素化ナトリウム(3.3g、82

mmol、60% in oil)を加え、120℃で30分、ついで140℃で45分、ついで160℃で2時間攪拌した。その混合物を室温に戻し、水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水(3回)で洗浄した後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=4:1)で精製し、標記化合物(9.3g、57%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7.15–7.20(1H,m), 7.20–7.25(1H,m), 7.33(2H,d,J=8.0Hz), 7.40–8.00(3H,m), 8.20–8.24(1H,m), 9.98(1H,s).

[1605] [製造例209-1-2] 2-(4-((E)-2-ニトロビニル)-フェノキシ)-ピリジン

[1606] [化674]

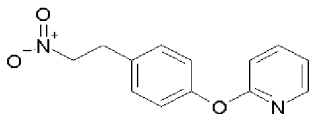


製造例209-1-1に記載の4-(ピリジン-2-イルオキシ)-ベンズアルデヒド(9.3g、47mmol)、ニトロメタン(14g、230mmol)、酢酸アンモニウム(11g、140mmol)そして酢酸(50mL)の混合物を、100℃で1時間30分攪拌した。反応溶液を室温に戻し、水を加え固体を析出させた。固体をろ取することにより、標記化合物(9.9g、87%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7.11–7.14(1H,m), 7.18–7.25(3H,m), 7.89–7.94(3H,m), 8.13–8.24(3H,m).

[1607] [製造例209-1-3] 2-(4-(2-ニトロエチル)-フェノキシ)-ピリジン

[1608] [化675]



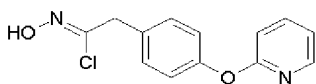
製造例209-1-2に記載の2-(4-((E)-2-ニトロビニル)-フェノキシ)-ピリジン(9.9g、41mmol)、酢酸(2.5g)、ジメチルスルホキシド(60mL)の溶液に、30℃以下に保ちながら水素化ホウ素ナトリウム(770mg、20mmol)を加え、室温で15分間攪拌した。その反応溶液に30℃以下に保ちながら水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、減圧下濃縮した。その残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:3)で精製し、標記化合物(4.5g、45%)を得た。

得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.24(2H,t,J=7.2Hz), 4.87(2H,t,J=7.2Hz), 6.99–7.20(1H,m), 7.07(2H,d,J=8.0Hz), 7.09–7.14(1H,m), 7.31(2H,d,J=8.0Hz), 7.81–7.86(1H,m), 8.12–8.16(1H,m).

[1609] [製造例209-1-4] (4-(ピリジン-2-イルオキシ)ベンゼン)-アセトヒドロキシモイル クロリド

[1610] [化676]

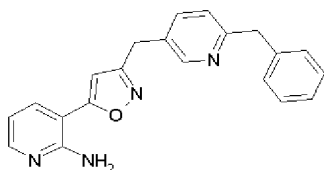


製造例209-1-3に記載の2-(4-(2-ニトロエチル)-フェノキシ)-ピリジン(2.0g, 8.2mmol)のメタノール(30mL)溶液にリチウムメトキシド(470mg, 12mmol)を加えた。その混合物を減圧下濃縮した。その残渣にトルエンを加え、その溶媒を減圧下留去した。その残渣の塩化メチレン(40mL)とテトラヒドロフラン(20mL)の溶液に、チタニウム(IV)クロリド(2.3mL, 21mmol)を -76°C 攪拌下で加えた。その懸濁液を 0°C で15分間攪拌し、さらに室温で20分攪拌した。その混合物を氷水に注ぎ、30分間攪拌した。その酢酸エチルを加え、分液した。その有機層を分離し、食塩水(1回)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物(2.1g, 98%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.84(2H,s), 7.01–7.05(1H,m), 7.07–7.15(3H,m), 7.29(2H,d,J=8.0Hz), 7.82–7.88(1H,m), 8.13–8.16(1H,m), 11.75(1H,s).

[1611] [実施例210] 3-(3-(6-ベンジル-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン

[1612] [化677]



製造例1-2-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2-イルアミン(30mg, 0.25

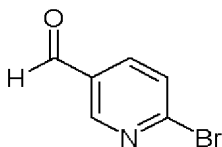
mmol)、製造例210-1-7に記載の2-(6-ベンジル-ピリジン-3-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(88mg、0.34mmol)、トリエチルアミン(77mg、0.76mmol)そしてテトラヒドロフラン(5mL)の混合物を50℃で25分撹拌した。その反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、減圧下濃縮した。その残渣をNH-シリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=2:1、1:1、酢酸エチル)で精製し、標記化合物(4.6mg、5.3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.03(2H,s), 4.06(2H,s), 6.26(2H,brs), 6.69(1H,dd,J=4.8,7.6Hz), 6.84(1H,s), 7.15-7.22(1H,m), 7.22-7.30(5H,m), 7.65(1H,dd,J=2.0,8.0Hz), 7.86(1H,dd,J=2.0,8.0Hz), 8.08(1H,dd,J=2.4,4.8Hz), 8.48(1H,d,J=2.4Hz).

出発物質2-(6-ベンジル-ピリジン-3-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリドは以下の方法で合成した。

[1613] [製造例210-1-1]6-ブロモ-ピリジン-3-カルバルデヒド

[1614] [化678]

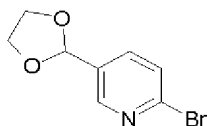


2,5-ジブロモピリジン(25g、110mmol)のジエチルエーテル(500mL)溶液に、-76℃でn-ブチルリチウム(2.67M n-ヘキサン溶液、45mL、120mmol)を滴下し、25分撹拌した。その溶液に-76℃にてN,N-ジメチルホルムアミド(9.0mL、120mmol)を滴下した。滴下が完了した後、その反応溶液をゆっくりと室温に戻した。その混合物を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=8:1)で精製し、標記化合物(8.0g、41%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.89-7.92(1H,m), 8.15-8.19(1H,m), 8.89-8.92(1H,m), 10.09(1H,s).

[1615] [製造例210-1-2]2-ブロモ-5-[1,3]ジオキソラン-2-イル-ピリジン

[1616] [化679]

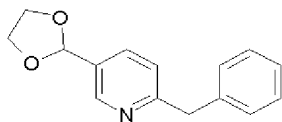


製造例210-1-1に記載の6-ブロモ-ピリジン-3-カルバルデヒド(8.0g、43 mmol)、エチレングリコール(5.3g、86mmol)、p-トルエンスルホン酸(820mg、4.3mmol)、トルエン(110mL)の混合物を加熱還流下40分間撹拌した。(この時、生成した水はDean-Stark Trapで除去した)。その反応溶液を減圧下濃縮し、その残渣を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、NH-シリカゲルをしいたガラスフィルター(酢酸エチルで溶出した)に通した。その溶出液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=8:1)で精製し、標記化合物(5.8g、59%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.93–4.11(4H,m), 5.84(1H,s), 7.68–7.72(1H,m), 7.77–7.82(1H,m), 8.44–8.47(1H,m).

[1617] [製造例210-1-3]2-ベンジル-5-[1,3]ジオキソラン-2-イル-ピリジン

[1618] [化680]



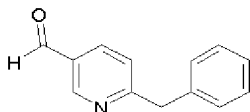
亜鉛(5.0g、77mmol、highly reactive Rieke metal、100mLテトラヒドロフラン懸濁液)、テトラヒドロフラン(300mL)の懸濁液に、0℃でベンジルブロミド(7.9mL、66mmol)を滴下し、同温で4時間撹拌した。その懸濁液にビス(トリフェニルホスフィン)ニッケル(II)クロリド(5.8g、8.8mmol)と製造例210-1-2に記載の2-ブロモ-5-[1,3]ジオキソラン-2-イル-ピリジン(11g、49mmol)を加え、さらに室温で2時間撹拌した。反応溶液を塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=2:1、1:1)で精製し、標記化合物(7.3g、62%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.92–4.06(4H,m), 4.10(2H,s), 5.78(1H,s), 7.16–7.22(1H,m), 7.25–7.32(5H,m), 7.74(1H,dd,J=2.0,8.0Hz), 8.55(1H,d

,J=2.0Hz).

[1619] [製造例210-1-4]6-ベンジル-ピリジン-3-カルバルデヒド

[1620] [化681]

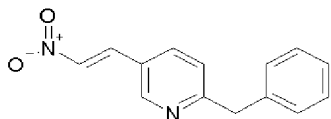


製造例210-1-3に記載の2-ベンジル-5-[1,3]ジオキサラン-2-イル-ピリジン(7.3g、30mmol)、2N 塩酸(100mL)を100℃で15分攪拌した。反応溶液を室温に戻し、5N 水酸化ナトリウム溶液(40mL)と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物(4.7g、79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.20(2H,s), 7.18-7.25(1H,m), 7.26-7.32(4H,m), 7.50(1H,d,J=8.0Hz), 8.16(1H,dd,J=2.0,8.0Hz), 8.97-9.01(1H,m), 10.06(1H,s).

[1621] [製造例210-1-5]2-ベンジル-5-((E)-2-ニトロ-ビニル)-ピリジン

[1622] [化682]

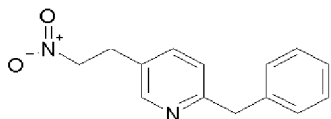


製造例210-1-4に記載の6-ベンジル-ピリジン-3-カルバルデヒド(4.7g、24mmol)、ニトロメタン(7.3g、120mmol)、酢酸アンモニウム(5.6g、72mmol)、酢酸(40mL)の混合物を100℃で90分間攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を飽和重曹水で洗浄し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=2:1)で精製し、標記化合物(1.2g、21%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.11(2H,s), 7.14-7.21(1H,m), 7.23-7.29(4H,m), 7.38(1H,d,J=8.0Hz), 8.12(1H,d,J=13.6Hz), 8.18(1H,dd,J=2.0,8.0Hz), 8.26(1H,d,J=13.6Hz), 8.87(1H,d,J=2.0Hz).

[1623] [製造例210-1-6]2-ベンジル-5-(2-ニトロ-エチル)-ピリジン

[1624] [化683]

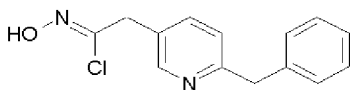


製造例210-1-5に記載の2-ベンジル-5-((E)-2-ニトロビニル)-ピリジン(1.2g、5.0mmol)、酢酸(300mg、5.0mmol)、ジメチルスルホキシド(10mL)の混合物に、水素化ホウ素ナトリウム(94mg、2.5mmol)を加え、室温で10分撹拌した。反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、NH-シリカゲルを敷いたガラスフィルター(酢酸エチルで溶出した)に通した。その溶出液を減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=2:1)で精製し、標記化合物(260mg、22%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.19(2H,t,J=6.8Hz), 4.04(2H,s), 4.86(2H,t,J=6.8Hz), 7.16-7.30(6H,m), 7.62(1H,dd,J=2.4,8.0Hz), 8.39(1H,d,J=2.4Hz).

[1625] [製造例210-1-7] 2-(6-ベンジル-ピリジン-3-イル)-アセトヒドロキシモイルクロリド

[1626] [化684]



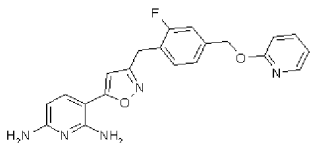
製造例210-1-6に記載の2-ベンジル-5-(2-ニトロエチル)-ピリジン(260mg、1.1mmol)、メタノール(5mL)にリチウムメトキシド(81mg、2.1mmol)を加え、減圧下濃縮した。その残渣の塩化メチレン(5mL)とテトラヒドロフラン(2.5mL)の懸濁液に、 -76°C でチタニウム(IV)クロリド(0.38mL、3.4mmol)を滴下し、室温で20分撹拌した。その反応溶液を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。水層をさらに酢酸エチル(4回)で抽出した。その有機層を合わせ、食塩水(1回)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣にテトラヒドロフランを加えた。生じた不溶物をろ去した。そのろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物(180mg、63%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.83(2H,s), 4.07(2H,s), 7.17-7.22(1H,m), 7.25-7.30(5H,m), 7.60(1H,dd,J=2.0,8.0Hz), 8.39(1H,d,J=2.0Hz), 11.77(1H

,s).

[1627] [実施例211]3-(3-(2-フルオロ-4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1628] [化685]

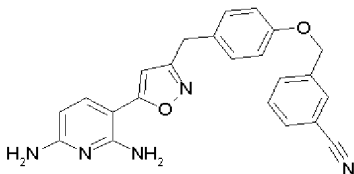


製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン(43.2mg, 0.325mmol)と製造例204-1-8に記載の(2-フルオロ-4-(ピリジン-2-イルオキシメチル)-フェニル)アセトヒドロキシモイルクロライド(150mg, 0.509mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、トリエチルアミン(97.2 μ L, 0.697mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。その混合物を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:1ついで酢酸エチル)で精製し、標記化合物(73mg, 37%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 4.05(2H,s), 4.49(2H,brs), 5.26(2H,brs), 5.37(2H,s), 5.91-5.94(1H,m), 6.06(1H,s), 6.81-6.83(1H,m), 6.89-6.92(1H,m), 7.18-7.29(3H,m), 7.48-7.51(1H,m), 7.58-7.62(1H,m), 8.16-8.18(1H,m).

[1629] [実施例212]3-(4-(5-(2,6-ジアミノ-ピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノキシメチル)-ベンズニトリル

[1630] [化686]



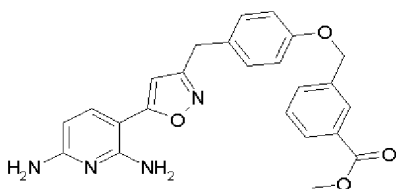
製造例18-1-1に記載の4-(5-(2,6-ジアミノ-ピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(100mg, 0.36mmol)のメタノール(6.3mL)溶液に、2N 水酸化ナトリウム水溶液(180 μ L, 0.36mmol)を加えた。その混合物を減圧下濃縮した。残渣にN,N-ジメチルホルムアミド(1.3mL)と3-ブロ

モメチルーベンゾニトリル(58mg、0.29mmol)を加え、60℃で15分撹拌した。その反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、減圧下濃縮した。その残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:2、ついで酢酸エチル)で精製し、標記化合物(24mg、17%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.88(2H,s), 5.14(2H,s), 5.79(2H,brs), 5.82(1H,d,J=8.4Hz), 6.11(2H,brs), 6.34(1H,s), 6.98(2H,d,J=8.4Hz), 7.23(2H,d,J=8.4Hz), 7.50(1H,d,J=8.4Hz), 7.61(1H,dd,J=8.0,8.0Hz), 7.76–7.82(2H,m), 7.91(1H,s).

[1631] [実施例213] 3-(4-(5-(2,6-ジアミノピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノキシメチル)-ベンゾイック アシッド メチル エステル

[1632] [化687]

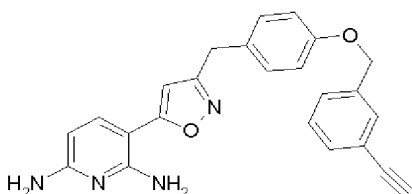


製造例18-1-1に記載の4-(5-(2,6-ジアミノピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(200mg、0.71mmol)と3-ブロモメチルーベンゾイック アシッド メチルエステル(160mg、0.71mmol)を用いて、実施例212と同様の手法により、標記化合物(48mg、16%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.86(3H,s), 3.88(2H,s), 5.17(2H,s), 5.79(2H,brs), 5.82(1H,d,J=8.4Hz), 6.11(2H,brs), 6.34(1H,s), 6.97(2H,d,J=8.4Hz), 7.22(2H,d,J=8.4Hz), 7.50(1H,d,J=8.4Hz), 7.55(1H,dd,J=8.0,8.0Hz), 7.71(1H,d,J=8.0Hz), 7.91(1H,d,J=8.0Hz), 8.03(1H,s).

[1633] [実施例214] 3-(3-(4-(3-エチニルーベンジルオキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1634] [化688]



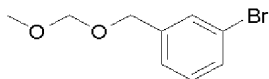
製造例18-1-1に記載の4-(5-(2,6-ジアミノ-ピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(150mg、0.53mmol)と製造例214-1-2に記載の(3-エチニル-フェニル)-メタノール(91mg、0.69mmol)とトリフェニルホスフィン(180mg、0.69mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、ジエチルアゾジカルボキシレート(300mg、0.69mmol、40%トルエン溶液)を加え、室温で30分撹拌した。反応液にNHシリカゲルを加え、溶媒を減圧下溜去した。そのシリカゲルに吸着させた粗生成物をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=2:1、次に1:1、次に酢酸エチル)で精製し、標記化合物(110mg、51%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.88(2H,s), 4.20(1H,s), 5.09(2H,s), 5.79(2H,brs), 5.82(1H,d,J=8.4Hz), 6.10(2H,brs), 6.34(1H,s), 6.96(2H,d,J=8.8Hz), 7.22(2H,d,J=8.8Hz), 7.38-7.54(5H,m).

出発物質(3-エチニル-フェニル)-メタノールは以下の方法で合成した。

[1635] [製造例214-1-1] 1-ブロモ-3-メトキシメチル-ベンゼン

[1636] [化689]

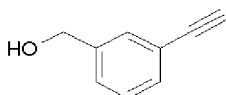


3-ブロモベンジルアルコール(10g、54mmol)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液に、室温で水素化ナトリウム(2.3g、98mmol、60% in oil)を加えた。次に、その懸濁液にクロロメチルメチルエーテル(5.2g、64mmol)を加え、60°Cで15分撹拌した。その混合物を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=8:1)で精製し、標記化合物(10g、83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.30(3H,s), 4.53(2H,s), 4.66(2H,s), 7.30-7.38(2H,m), 7.47-7.51(1H,m), 7.54(1H,m).

[1637] [製造例214-1-2] (3-エチニル-フェニル)-メタノール

[1638] [化690]

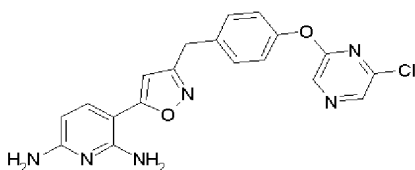


製造例214-1-1に記載の1-ブロモ-3-メトキシメチルベンゼン(3.0g、13mmol)、トリメチルシリルアセチレン(2.6g、26mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.4g、26mmol)、ヨウ化銅(I)(500mg、2.6mmol)そして1-メチル-2-ピロリドン(30mL)の混合物に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.5g、1.3mmol)を加え、60℃で15分撹拌した。その混合物を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=8:1)で精製し、(3-メトキシメチルフェニルエチニル)-トリメチルシランと1-ブロモ-3-メトキシメチルベンゼンの混合物(3.0g、(3-メトキシメチルフェニルエチニル)-トリメチルシランを約30%含む)を得た。その混合物のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオライド(2mL、1M テトラヒドロフラン溶液)を加え、室温で15分撹拌した。反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=20:1)で精製し、1-エチニル-3-メトキシメチルベンゼン(470mg)を得た。この1-エチニル-3-メトキシメチルベンゼン(470mg、2.6mmol)のメタノール(10mL)溶液に5N 塩酸を加え、70℃で25分撹拌した。反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、減圧下濃縮することにより、標記化合物(350mg、20%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.15(1H,s), 4.49(2H,d,J=6.0Hz), 5.25(1H,t,J=6.0Hz), 7.31-7.35(3H,m), 7.40-7.42(1H,m).

[1639] [実施例215] 3-(3-(4-(6-クロロピラジン-2-イルオキシ)-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1640] [化691]

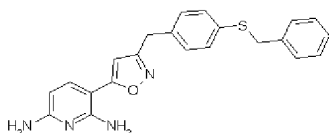


製造例18-1-1に記載の4-(5-(2,6-ジアミノピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(50mg、0.18mmol)のメタノール(1.5 mL)溶液に2N 水酸化ナトリウム溶液(89 μ L)を加え、減圧下濃縮した。その残渣に2,6-ジクロロピラジン(28mg、0.19mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(0.75 mL)を加え、100°Cで10分攪拌した。反応溶液を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、減圧下濃縮した。その残渣をNH-シリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1つぎに酢酸エチル)で精製し、標記化合物(47mg、67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 4.01(2H,s), 5.82(2H,brs), 5.83(1H,d,J=8.4Hz), 6.12(2H,brs), 6.44(1H,s), 7.21(2H,d,J=8.4Hz), 7.40(2H,d,J=8.4Hz), 7.53(1H,d,J=8.4Hz), 8.50(1H,s), 8.53(1H,s).

[1641] [実施例216] 3-(3-(4-ベンジルスルファニル-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1642] [化692]



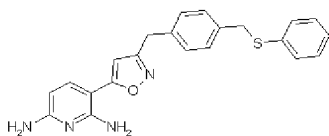
製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン(50mg、0.376mmol)と製造例205-1-5に記載の(4-ベンジルフェニルスルファニル-フェニル)アセトヒドロキシモイル クロライド(176mg、0.602mmol)のテトラヒドロフラン(3 mL)溶液に、トリエチルアミン(131 μ L、0.94mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。その混合物を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:1ついで酢酸エチル)で精製し、標記化合物(80mg、55%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.97(2H,s), 4.10(2H,s), 4.47(2H,brs), 5.25(2H,brs), 5.92(1H,d,J=8.2Hz), 5.96(1H,s), 7.17(2H,d,J=8.8Hz), 7.23-7.29(7H,m), 7.47(1H,d,J=8.2Hz).

[1643] [実施例217] 3-(3-(4-フェニルスルファニルメチル-ベンジル)-イソキサゾール

ル—5—イル) —ピリジン—2, 6—ジアミン

[1644] [化693]

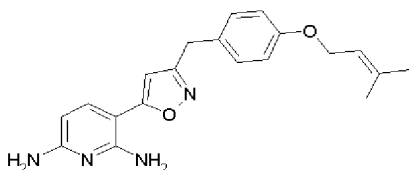


製造例13-1-3に記載の3-エチニル—ピリジン—2, 6—ジアミン(50mg、0. 376mmol)と製造例206-1-6に記載の(4-フェニルスルファニルメチル—フェニル)アセトヒドロキシモイル クロライド(176mg、0. 602mmol)のテトラヒドロフラン(3 mL)溶液に、トリエチルアミン(131 μ L、0. 94mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。その混合物を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:1ついで酢酸エチル)で精製し、標記化合物(98mg、67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.98(2H,s), 4.11(2H,s), 4.46(2H,brs), 5.25(2H,brs), 5.92(1H,d,J=8.4Hz), 5.97(1H,s), 7.18—7.32(9H,m), 7.47(1H,d,J=8.4Hz).

[1645] [実施例218]3-(3-(4-(3-メチル—2-ブト—2-エニルオキシ)—ベンジル)—イソキサゾール—5—イル) —ピリジン—2, 6—ジアミン

[1646] [化694]



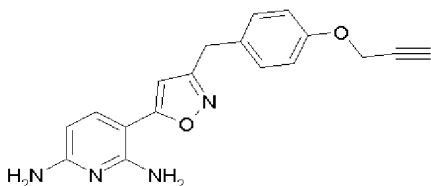
製造例18-1-1に記載の4-(5-(2, 6—ジアミノ—ピリジン—3—イル)—イソキサゾール—3—イルメチル)—フェノール(50mg、0. 18mmol)と1-ブromo-3-メチル—ブト—2-エン(32mg、0. 21mmol)を用いて、実施例212と同様の方法により、標記化合物(15mg、23%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.69(3H,s), 1.73(3H,s), 3.87(2H,s), 4.48(2H,d,J=6.4Hz), 5.41(1H,t,J=6.4Hz), 5.79(2H,brs), 5.82(1H,d,J=8.0Hz), 6.10(

2H,brs), 6.34(1H,s), 6.86(2H,d,J=8.4Hz), 7.19(2H,d,J=8.4Hz), 7.50(1H,d,J=8.0Hz).

[1647] [実施例219]3-(3-(4-プロポ-2-イニルオキシ-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1648] [化695]

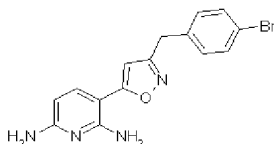


製造例18-1-1に記載の4-(5-(2,6-ジアミノピリジン-3-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル)-フェノール(50mg、0.18mmol)とプロパギルブロマイド(32mg、0.27mmol)を用いて、実施例212と同様の方法により、標記化合物(38mg、66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.54(1H,t,J=2.0Hz), 3.89(2H,s), 4.76(2H,d,J=2.0Hz), 5.79(2H,brs), 5.82(1H,d,J=8.4Hz), 6.10(2H,brs), 6.35(1H,s), 6.93(2H,d,J=8.8Hz), 7.23(2H,d,J=8.8Hz), 7.51(1H,d,J=8.4Hz).

[1649] [実施例220]3-(3-(4-ブロモ-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1650] [化696]



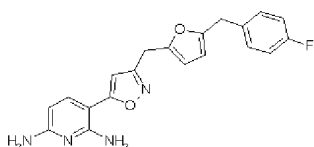
製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン(50mg、0.376mmol)と製造例207-1-3に記載の4-ブロモフェニル アセトヒドロキシモイルクロライド(150mg、0.602mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、トリエチルアミン(131 μL 、0.94mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。その混合物を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:1ついで酢酸エチル)で精製し、標記化

合物(85mg、66%)を得た。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.97(2H,s), 4.48(2H,brs), 5.26(2H,brs), 5.92(1H,d,J=8.4Hz), 5.97(1H,s), 7.15–7.13(2H,m), 7.44–7.46(2H,m), 7.48(1H,d,J=8.4Hz).

[1651] [実施例221] 3-(3-(5-(4-フルオロベンジル)-フラン-2-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1652] [化697]

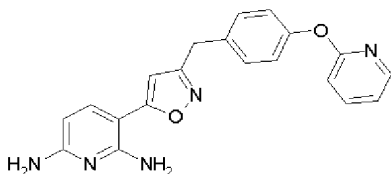


製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン(50mg、0.376mmol)と製造例208-1-5に記載の(5-(4-フルオロベンジル)-フラン-2-イル)アセトヒドロキシモイル クロライド(161mg、0.602mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、トリエチルアミン(131 μL 、0.94mmol)を加え、室温で19時間攪拌した。その混合物を水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。そのろ液を減圧下濃縮し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘプタン=1:1ついで酢酸エチル)で精製し、標記化合物(45mg、33%)を得た。

^1H -NMR Spectrum (CDCl_3) δ (ppm): 3.91(2H,s), 3.99(2H,s), 4.49(2H,brs), 5.25(2H,brs), 5.92(1H,d,J=2.8Hz), 5.95(1H,d,J=8.4Hz), 6.04(1H,s), 6.06(1H,d,J=2.8Hz), 6.96–7.01(2H,m), 7.17–7.21(2H,m), 7.45(1H,d,J=8.4Hz).

[1653] [実施例222] 3-(3-(4-(ピリジン-2-イルオキシ)ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1654] [化698]



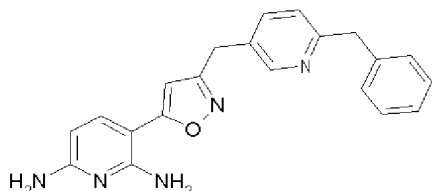
製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン(45mg、0.34

mmol)と製造例209-1-4に記載の(4-(ピリジン-2-イルオキシ)ベンゼン)-アセトヒドロキシモイル クロリド(300mg、1.1mmol)のテトラヒドロフラン(15mL)溶液にトリエチルアミン(120mg、1.1mmol)を加え、60℃で10分撹拌した。反応溶液を室温に戻し、NH-シリカゲルを加えた後、その溶媒を減圧下留去した。NH-シリカゲルに吸着させた粗生成物をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル=1:1、ついで酢酸エチル)で精製し、標記化合物(57mg、14%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum(DMSO- d_6) δ (ppm):3.97(2H,s), 5.82(2H,brs), 5.84(1H,d,J=8.0Hz), 6.11(2H,brs), 6.42(1H,s), 6.99-7.03(1H,m), 7.05-7.13(3H,m), 7.34(2H,d,J=8.0Hz), 7.53(1H,d,J=8.0Hz), 7.81-7.86(1H,m), 8.12-8.14(1H,m).

[1655] [実施例223]3-(3-(6-ベンジル-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン

[1656] [化699]



製造例13-1-3に記載の3-エチニル-ピリジン-2,6-ジアミン(20mg、0.15mmol)と製造例210-1-7に記載の2-(6-ベンジル-ピリジン-3-イル)-アセトヒドロキシモイル クロリド(79mg、0.30mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に、トリエチルアミン(46mg、0.45mmol)を加え、50℃で30分撹拌した。反応溶液を室温に戻し、水と酢酸エチルに分配した。その有機層を分離し、減圧下濃縮した。その残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルついで酢酸エチル:メタノール=20:1)で精製し、標記化合物(43mg、80%)を得た。

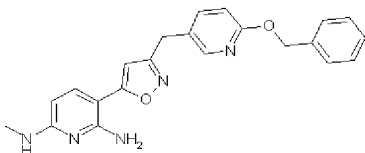
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm):3.95(2H,s), 4.05(2H,s), 5.80(2H,brs), 5.82(1H,d,J=8.8Hz), 6.11(2H,brs), 6.40(1H,s), 7.15-7.30(6H,m), 7.50(1H,d,J=8.8Hz), 7.62(1H,dd,J=2.0,8.0Hz), 8.46(1H,d,J=2.0Hz).

[1657] [実施例224]

3-(3-(6-ベンジルオキシ-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イ

ル) -N⁶-メチル-ピリジン-2, 6-ジアミン

[1658] [化700]



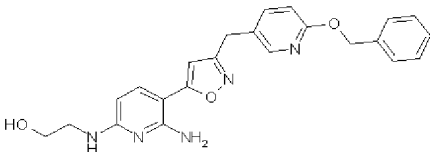
実施例25に記載の3-(3-(6-ベンジルオキシ-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン(50mg、0. 13mmol)とN, N-ジメチルホルムアミド(0. 5mL)の混合物に、室温でホルムアルデヒド水溶液(14 mg、含量37%、0. 17mmol)、 α -ピコリンボラン(17mg、0. 16mmol)および酢酸(50 μ L)を加え、同温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物の粗体を得、次いで、シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ジエチルエーテル:ヘキサン=2:1)で精製し、標記化合物(2. 3mg、4. 4%)を得た。

¹H-NMR Spectrum (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.76(3H, d, J=4.2Hz), 3.91(2H, s), 5.33(2H, s), 5.83(1H, d, J=8.4Hz), 5.87(2H, brs), 6.40(1H, s), 6.68(1H, brs), 6.85(1H, d, J=8.6Hz), 7.31-7.33(1H, m), 7.35-7.39(2H, m), 7.42-7.44(2H, m), 7.52(1H, d, J=8.6Hz), 7.66(1H, dd, J=2.1, 8.3Hz), 8.14(1H, d, J=2.6Hz).

[1659] [実施例225]

2-(6-アミノ-5-(3-(6-ベンジルオキシ-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミノ)-エタノール

[1660] [化701]



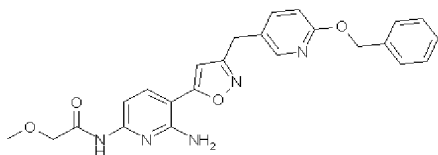
実施例25に記載の3-(3-(6-ベンジルオキシ-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン(40mg、0. 11mmol)とN, N-

ージメチルホルムアミド(0.5mL)の混合物に、室温で2-ヒドロキシアセトアルデヒド(7.7mg、0.13mmol)、 α -ピコリンボラン(14mg、0.13mmol)および酢酸(40 μ L)を加え、同温で100分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物の粗体を得、次いで、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=50:1)で精製し、標記化合物(4.5mg、10%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.31–3.34(2H,m), 3.48–3.51(2H,m), 3.91(2H,s), 5.33(2H,s), 5.86(2H,brs), 5.89(1H,d,J=8.6Hz), 6.39(1H,s), 6.72(1H,brs), 6.85(1H,d,J=8.4Hz), 7.29–7.33(1H,m), 7.35–7.39(2H,m), 7.42–7.44(2H,m), 7.50(1H,d,J=8.6Hz), 7.66(1H,dd,J=2.6,8.6Hz), 8.14(1H,d,J=2.0Hz).

[1661] [実施例226] N-(6-アミノ-5-(3-(6-ベンジルオキシ-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イル)-2-メトキシ-アセタミド

[1662] [化702]

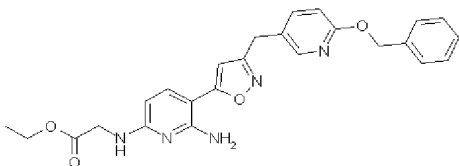


実施例25に記載の3-(3-(6-ベンジルオキシ-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2,6-ジアミン(40mg、0.11mmol)とジクロロメタン(1mL)の混合物に、室温でトリエチルアミン(22 μ L、0.16mmol)とメトキシアセチルクロリド(15mg、0.14mmol)を加え、同温で2時間攪拌した。反応混合物中で析出した固体をろ取した。得られた固体にテトラヒドロフランを加え、ろ過した。ろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物(3.4mg、7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.37(3H,m), 3.98(2H,s), 4.05(2H,s), 5.33(2H,s), 6.23(2H,brs), 6.73(1H,s), 6.86(1H,d,J=8.4Hz), 7.29–7.33(1H,m), 7.35–7.44(5H,m), 7.68(1H,dd,J=2.6,8.4Hz), 7.91(1H,d,J=8.4Hz), 8.16(1H,d,J=2.4Hz), 9.50(1H,brs).

[1663] [実施例227] (6-アミノ-5-(3-(6-ベンジルオキシ-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミノ)-アセティック アシッド エチル エステル

[1664] [化703]

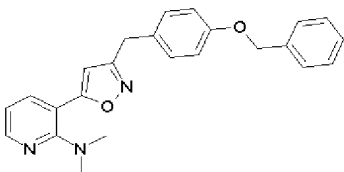


実施例25に記載の3-(3-(6-ベンジルオキシ-ピリジン-3-イルメチル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2, 6-ジアミン(40mg、0. 11mmol)とN, N-ジメチルホルムアミド(0. 5mL)の混合物に、室温でグリオキシリッ アシッド エチル エステル、ポリマー フォーム(16mg、0. 16mmol)、 α -ピコリンボラン(14 mg、0. 13mmol)および酢酸(40 μ L)を加え、同温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0. 1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた)にて精製し、標記化合物(4. 9mg、8%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e(ESI) 460.51(MH⁺)

[1665] [実施例228] (3-(3-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イル)-ジメチル-アミン

[1666] [化704]



実施例1に記載の3-(3-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-イソキサゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン(50mg、0. 14mmol)とN, N-ジメチルホルムアミド(0. 5mL)の混合物に、室温でホルムアルデヒド水溶液(34mg、含量37%、0. 42mmol)、 α -ピコリンボラン(37mg、0. 35mmol)、および酢酸(50 μ L)を加え、

同温で終夜攪拌した。反応混合物にトリフルオロ酢酸(50 μ L)を加え、室温で30分間攪拌した。減圧下溶媒留去し、得られた残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用いた)にて精製し、標記化合物(15mg、21%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

MS m/e (ESI) 386.30(MH^+)

[1667] 本発明化合物(I)またはその塩は、真菌のGPI生合成阻害に基づく優れたGPIアンカー蛋白質輸送過程の阻害活性、抗カンジダ活性、抗アスペルギルス活性を示し、さらに、物性、安全性および代謝的安定性の面でも優れており、真菌感染症の予防剤または治療剤として極めて有用である。

[1668] [薬理試験例]

本発明化合物(I)の有用性を示すため、本発明化合物(I)の抗真菌活性について、1. 抗カンジダ活性および抗アスペルギルス活性、2. マウスのカンジダ全身感染実験系での活性を測定した。

[1669] 1. 抗カンジダ活性及び抗アスペルギルス活性

(1).菌液の調整

C. albicans CAF2-1株は、サブローデキストロース液体培地(SDB)に30℃、48時間静置培養した菌液をRPMI1640培地で希釈し、 1.2×10^3 cells/mLの菌液に調整した。
A. fumigatus Tsukuba株は、-80℃凍結保存株をRPMI1640培地で希釈し、 4.5×10^3 cells/mLの菌液に調整した。

[1670] (2).薬剤希釈プレートの作製

U底96wellプレートを用い、8検体/プレート(A~H)の検体希釈溶液を作製した。各プレートの2~12列目にジメチルスルホキシド溶液を10 μ L分注した。秤量した検体をジメチルスルホキシドに溶解し、2.5mg/mLの溶液を作製後、この溶液を準備したプレートの1列目に20 μ L添加し、プレート上で12段階2倍階段希釈(溶液10 μ L+ジメチルスルホキシド溶液10 μ L)した。この検体希釈溶液を1 μ LずつMIC測定用の平底96wellプレートに分注し、検体希釈プレートを作製した。

[1671] (3).菌液の接種および培養

(1)で調整した菌液を、(2)で作製した被検化合物希釈液1 μ L/wellが入った平底96

wellプレートに99 μ L/well接種し、35℃で42～48時間、好氣的に静置培養した。

[1672] (4).MIC測定

一見して、コントロールと比較して菌の増殖を明らかに抑制した最小濃度を最小発育阻止濃度(MIC)とした。

[1673] 1に記載の測定法で、以下の実施例で合成した代表的な化合物について、抗カンジダ活性及び抗アスペルギルス活性を測定した。その結果は、表1～表6に示す通り、本発明化合物が、抗カンジダ活性および抗アスペルギルス活性を有することが明らかとなった。

[1674] [表1]

表1

Ex. No.	抗カンジダ活性 (μ g/mL)	抗アスペルギルス 活性(μ g/mL)	Ex. No.	抗カンジダ活性 (μ g/mL)	抗アスペルギルス 活性(μ g/mL)
1	0.20	0.20	21	1.56	0.78
2	0.05	0.20	22	0.20	0.39
3	0.10	0.78	23	0.78	1.56
4	0.20	0.39	24	0.39	0.78
5	0.39	0.39	25	0.20	0.20
6	0.39	0.39	26	0.78	0.78
7	1.56	0.20	27	0.20	0.39
8	1.56	0.78	28	>25	0.39
9	0.20	0.39	29	0.39	0.20
10	0.39	0.78	30	0.10	0.20
11	0.10	0.39	31	0.20	0.39
12	0.10	0.10	32	0.20	0.78
13	0.20	0.10	33	0.39	0.78
14	0.39	0.39	34	0.78	0.39
15	0.20	0.39	35	0.20	1.56
16	0.39	0.39	36	0.39	0.78
17	0.78	0.20	37	0.39	1.56
18	1.56	0.78	38	0.78	1.56
19	0.78	0.39	39	3.13	3.13
20	0.78	0.20	40	0.39	0.39

[1675] [表2]

表2

Ex. No.	抗カンジダ活性 ($\mu\text{g/mL}$)	抗アスペルギルス 活性 ($\mu\text{g/mL}$)	Ex. No.	抗カンジダ活性 ($\mu\text{g/mL}$)	抗アスペルギルス 活性 ($\mu\text{g/mL}$)
41	0.39	0.20	61	0.20	0.39
42	0.78	1.56	62	0.20	0.20
43	0.20	0.39	63	0.78	0.78
44	1.56	1.56	64	0.20	0.78
45	0.39	0.20	65	0.39	0.78
46	0.05	0.20	66	0.10	0.78
47	0.20	0.39	67	1.56	0.78
48	0.39	0.20	68	0.10	0.39
49	0.05	0.39	69	0.10	0.20
50	0.78	1.56	70	1.56	0.39
51	0.10	0.39	71	0.20	0.39
52	0.39	0.39	72	6.25	12.5
53	0.20	0.20	73	0.10	0.39
54	0.10	0.39	74	0.10	0.20
55	0.05	0.10	75	0.78	0.20
56	1.56	>25	76	1.56	1.56
57	0.05	0.20	77	0.20	0.39
58	0.78	0.10	78	0.78	1.56
59	0.39	0.39	79	1.56	6.25
60	0.20	1.56	80	0.20	0.78

[1676] [表3]

表3

Ex. No.	抗カンジダ活性 ($\mu\text{g/mL}$)	抗アスペルギルス 活性 ($\mu\text{g/mL}$)	Ex. No.	抗カンジダ活性 ($\mu\text{g/mL}$)	抗アスペルギルス 活性 ($\mu\text{g/mL}$)
81	0.20	0.39	101	1.56	1.56
82	0.20	0.39	102	0.20	0.39
83	0.20	0.20	103	1.56	0.78
84	3.13	>25	104	0.78	0.78
85	1.56	3.13	105	0.20	0.20
86	0.05	0.20	106	0.78	0.20
87	0.20	0.78	107	0.78	0.78
88	0.20	0.20	108	1.56	3.13
89	0.39	0.20	109	0.39	0.78
90	1.56	0.39	110	0.78	0.78
91	0.20	0.10	111	0.39	0.78
92	0.39	0.39	112	0.78	0.39
93	0.20	1.56	113	0.10	0.20
94	0.78	0.39	114	6.25	6.25
95	0.39	1.56	115	0.10	0.20
96	3.13	0.78	116	0.78	0.20
97	0.39	0.20	117	1.56	0.78
98	0.39	0.39	118	0.78	3.13
99	3.13	0.78	119	0.39	0.78
100	3.13	6.25	120	0.39	0.20

[1677] [表4]

表4

Ex. No.	抗カンジダ活性 ($\mu\text{g/mL}$)	抗アスペルギルス 活性 ($\mu\text{g/mL}$)	Ex. No.	抗カンジダ活性 ($\mu\text{g/mL}$)	抗アスペルギルス 活性 ($\mu\text{g/mL}$)
121	0.39	0.78	141	0.39	0.20
122	1.56	0.78	142	0.39	0.39
123	0.20	0.39	143	0.39	0.78
124	0.20	0.39	144	0.39	0.20
125	0.10	0.39	145	6.25	12.5
126	1.56	0.39	146	6.25	>25
127	0.78	1.56	147	1.56	1.56
128	0.20	0.39	148	0.20	0.20
129	0.20	0.20	149	6.25	1.56
130	1.56	0.20	150	0.39	0.78
131	0.20	0.20	151	0.78	0.39
132	3.13	3.13	152	0.78	0.39
133	0.20	0.39	153	1.56	0.39
134	0.39	0.78	154	0.78	1.56
135	0.78	0.39	155	0.10	0.10
136	0.20	0.20	156	0.20	0.20
137	0.78	1.56	157	3.13	0.78
138	0.78	0.78	158	1.56	3.13
139	1.56	>25	159	0.78	3.13
140	0.20	0.78	160	0.39	0.78

[1678] [表5]

表5

Ex. No.	抗カンジダ活性 ($\mu\text{g/mL}$)	抗アスペルギルス 活性 ($\mu\text{g/mL}$)	Ex. No.	抗カンジダ活性 ($\mu\text{g/mL}$)	抗アスペルギルス 活性 ($\mu\text{g/mL}$)
161	0.39	0.39	181	1.56	0.39
162	0.78	0.39	182	>25	0.20
163	3.13	1.56	183	0.20	0.78
164	6.25	6.25	184	>25	0.39
165	0.78	1.56	185	0.78	0.78
166	0.39	0.78	186	3.13	0.78
167	1.56	0.78	187	1.56	0.78
168	0.78	0.78	188	1.56	0.78
169	0.39	0.39	189	0.05	0.20
170	0.78	0.39	190	0.78	0.78
171	0.20	0.39	191	0.20	0.39
172	6.25	12.5	192	0.39	1.56
173	1.56	0.78	193	0.78	0.78
174	6.25	1.56	194	1.56	3.13
175	0.78	1.56	195	0.39	0.78
176	0.20	0.20	196	6.25	6.25
177	0.39	0.78	197	3.13	1.56
178	0.39	0.20	198	0.78	1.56
179	0.78	0.39	199	3.13	6.25
180	0.39	1.56	200	3.13	3.13

[1679] [表6]

表6

Ex. No.	抗カンジダ活性 ($\mu\text{g/mL}$)	抗アスペルギルス 活性 ($\mu\text{g/mL}$)	Ex. No.	抗カンジダ活性 ($\mu\text{g/mL}$)	抗アスペルギルス 活性 ($\mu\text{g/mL}$)
201	0.78	0.39	215	0.39	0.78
202	0.05	0.20	216	0.39	0.39
203	0.20	1.56	217	0.10	0.20
204	0.20	0.39	218	0.20	0.10
205	0.39	0.78	219	3.13	3.13
206	0.10	0.39	220	6.25	6.25
207	25	6.25	221	1.56	0.39
208	6.25	0.78	222	0.39	0.39
209	0.20	0.39	223	0.39	0.39
210	0.10	0.20	224	0.39	0.20
211	0.39	0.39	225	0.78	3.13
212	0.78	0.78	226	0.39	0.39
213	6.25	1.56	227	1.56	1.56
214	0.39	0.39	228	0.78	0.78

[1680] 2. マウスのカンジダ全身感染実験系

(1).接種菌液の調整

C. albicans E81022株を、サブローデキストロース寒天培地(SDA)に30℃、48時間静置培養し、回収した菌体を滅菌生理食塩水に懸濁した。血球計算盤にて菌数を数え、 2×10^7 cells/mLとなるように滅菌生理食塩水で希釈したものを接種菌液とした。

[1681] (2).感染

接種菌液0.2mLを4.5～5.5週齢の雌性ICR系マウス尾静脈へ接種した(4×10^6 cells/mouse)。

[1682] (3).治療

菌接種0.5～1時間後から4時間毎に3回、薬剤溶液(6.5%ジメチルスルホキシドおよび3.5%Tween80を含有する滅菌生理食塩水に溶解あるいは懸濁)0.2mLを経口ゾンデを用い、胃内へ投与した。薬剤投与量は2.5または10mg/kgとし、一群の動物数は5匹で行った。

[1683] (4).効果の判定

感染防御効果は、感染14日後まで生死を観察し、平均生存日数を算出することにより判定した。

その結果、表7および表8に示す通り、本発明化合物を投与したマウスは、非投与群と比較して長期に亘り生存し、本発明の化合物がin vivoにおいても抗カンジダ活性を示すことが明らかとなった。

[1684] [表7]

表7

実施例	平均生存日数		
	非投与群	2.5mg/kg	10mg/kg
1	4.0	12.2	14.0
2	4.0	13.2	14.0
9	3.4	12.8	14.0
11	2.6	8.2	13.6
12	2.6	10.8	14.0
13	6.0	13.8	14.0
14	4.0	13.4	14.0
15	2.6	10.8	12.6
16	4.0	4.8	12.8
17	4.0	8.2	13.0
24	2.6	7.4	14.0
25	2.6	12.2	-
27	2.6	3.0	10.0
29	3.2	-	11.4
30	6.0	13.0	-
31	6.0	-	13.0
32	6.0	10.2	12.2
33	6.0	2.4	8.4
36	6.0	9.4	14.0
37	6.0	5.4	14.0
38	6.0	4.8	10.0
40	4.0	11.6	14.0
41	4.0	11.4	11.8

[1685] [表8]

表8

実施例	平均生存日数		
	非投与群	2.5mg/kg	10mg/kg
43	3.2	10.6	14.0
45	3.2	10.6	10.8
51	4.0	13.5	14.0
52	4.0	10.6	13.4
54	2.8	13.0	13.6
55	2.8	13.8	14.0
58	2.8	3.8	12.0
62	1.4	10.2	–
73	2.2	4.4	12.6
102	3.2	13.2	13.0
104	3.2	8.2	13.2
105	3.2	5.4	12.8
109	2.8	11.0	11.8
110	2.8	12.0	–
111	2.8	13.6	–
112	4.0	–	12.2
113	2.8	13.0	14.0
115	2.8	10.8	13.2
116	2.8	4.6	12.6
120	2.8	3.2	13.4
131	1.4	12.6	12.8
133	2.2	7.0	13.4
135	2.2	11.0	13.4
151	2.4	7.0	14.0
155	2.4	10.4	13.0
166	2.8	3.4	12.4
171	2.8	8.4	12.6
176	4.2	12.6	13.4
192	1.0	3.2	9.4
202	1.0	2.4	10.0

産業上の利用可能性

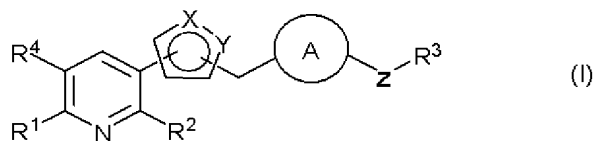
[1686] 本発明によれば、本発明化合物(I)またはその塩は、1)真菌のGPI生合成阻害に

基づいて細胞壁表層蛋白質の発現を阻害し、細胞壁assemblyを阻害するとともに真菌が細胞へ付着するのを阻害して、病原体が病原性を発揮できないようにすることにより、感染症の発症、進展、持続に対して効果を示し、2)物性、安全性および代謝的安定面でも優れており、真菌感染症の予防または治療剤として極めて有用である。

請求の範囲

[1] 下式(I)で表される化合物またはその塩；

[化1]



式中、

R^1 が、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、 $R^{11}-NH-$ (R^{11} が、 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、または C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基を意味する。)、 $R^{12}-(CO)-NH-$ (R^{12} が、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基)、 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、シアノ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、または C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基を意味し；

R^2 が、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、アミノ基、またはジ C_{1-6} アルキルアミノ基を意味し；

XおよびYの一方が、窒素原子を、他方が、窒素原子または酸素原子を意味し；

環Aが、ハロゲン原子もしくは C_{1-6} アルキル基を1個もしくは2個有していてもよい、5もしくは6員のヘテロアリール環またはベンゼン環を意味し；

Zが、単結合、メチレン基、エチレン基、酸素原子、硫黄原子、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、または $-SCH_2-$ を意味し；

R^3 が、水素原子、ハロゲン原子、または、それぞれ置換基群 α から選ばれる置換基を1個もしくは2個有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{6-10} アリール基、5もしくは6員ヘテロアリール基、または5もしくは6員の非芳香族系ヘテロ環式基を意味し；

R^4 が、水素原子またはハロゲン原子を意味する。

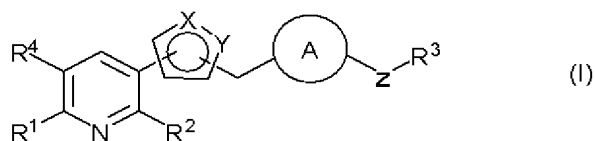
ただし、Zが単結合である場合または R^3 が水素原子である場合、 R^1 、 R^2 、および R^4 は同時に水素原子とならない。

[置換基群 α]

ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、および C_{2-6} アルキニル基

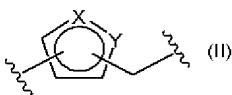
[2] 下式(I)

[化2]



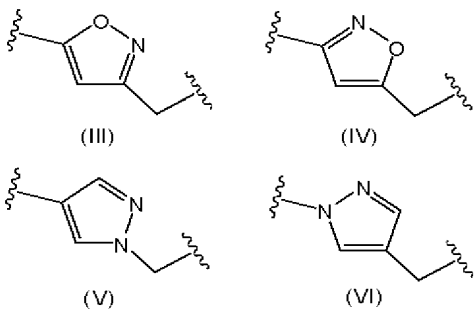
で表される化合物の下式(II)

[化3]



で表される部分構造が、下記の群から選ばれる部分構造である請求項1に記載の化合物またはその塩。

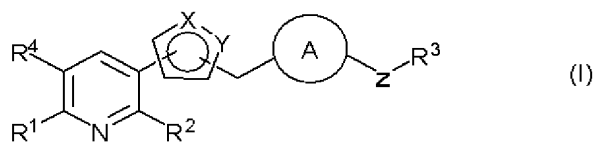
[化4]



[3] XおよびYの一方が窒素原子で、他方が酸素原子である請求項1に記載の化合物またはその塩。

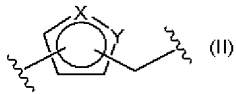
[4] 下式(I)

[化5]



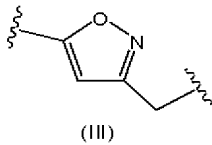
で表される化合物の下式(II)

[化6]



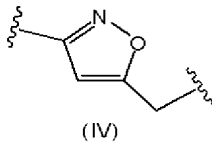
で表される部分構造が、下式(III)

[化7]



で表される部分構造、または下式(IV)

[化8]

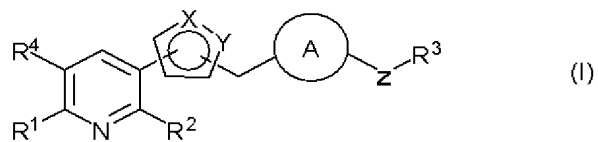


で表される部分構造である請求項3に記載の化合物またはその塩。

[5] XおよびYがともに窒素原子である請求項1に記載の化合物またはその塩。

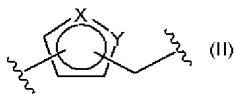
[6] 下式(I)

[化9]



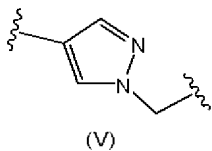
で表される化合物の下式(II)

[化10]



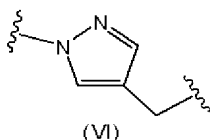
で表される部分構造が、下式(V)

[化11]



で表される部分構造または下式 (VI)

[化12]



で表される部分構造である請求項5に記載の化合物またはその塩。

- [7] R^2 がアミノ基である請求項1ないし6のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。
- [8] R^1 が、水素原子、アミノ基、または C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基である請求項7に記載の化合物またはその塩。
- [9] R^1 がアミノ基であって、 R^2 が水素原子である請求項1ないし6のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。
- [10] 環Aが、ピリジン環、ベンゼン環、フラン環、チオフェン環、またはピロール環である請求項1ないし9のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。
- [11] 環Aが、ピリジン環またはベンゼン環である請求項10に記載の化合物またはその塩。
- [12] Zが、酸素原子、 $-CH_2O-$ 、または $-OCH_2-$ である請求項1ないし11のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。
- [13] 請求項1ないし12のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を含有する医薬組成物。
- [14] 請求項1ないし12のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を含有する医薬。
- [15] 請求項1ないし12のいずれか1項に記載の化合物またはその塩を有効成分とする抗真菌剤。
- [16] 請求項1ないし12のいずれか1項に記載の化合物またはその塩の薬理学的有効量を投与して、真菌感染症を予防および／または治療する方法。
- [17] 抗真菌剤の製造のための請求項1ないし12のいずれか1項に記載の化合物またはその塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/321678

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/04(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i, A61P31/10(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i, C07D413/04(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D401/04, A61K31/4439, A61K31/444, A61P31/10, C07D401/14, C07D413/04, C07D413/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2004-529154 A (Torrent Pharmaceuticals Ltd.), 24 September, 2004 (24.09.04), Full text & WO 2002/085897 A1 & CA 2439593 A1 & EP 1373263 A1 & EP 1373263 B1 & CN 1498217 A & US 2003/045554 A1	1-15, 17
A	US 2003/0114491 A1 (Korea Institute of Science and Technology), 19 June, 2003 (19.06.03), Full text & US 6759419 B2 & KR 2003034822 A	1-15, 17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 December, 2006 (11.12.06)

Date of mailing of the international search report
19 December, 2006 (19.12.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/321678

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/033432 A1 (SSP Co., Ltd.), 22 April, 2004 (22.04.04), Full text & AU 2003271117 A1 & JP 2004-542837 A	1-15, 17
A	JP 59-73575 A (Shionogi & Co., Ltd.), 25 April, 1984 (25.04.84), Full text & US 4576956 A & GB 2128188 A & EP 105548 A1 & AU 1990483 A & CA 1206154 A	1-15, 17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/321678

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 16 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D401/04 (2006.01)i, A61K31/4439 (2006.01)i, A61K31/444 (2006.01)i, A61P31/10 (2006.01)i, C07D401/14 (2006.01)i, C07D413/04 (2006.01)i, C07D413/14 (2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D401/04, A61K31/4439, A61K31/444, A61P31/10, C07D401/14, C07D413/04, C07D413/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2006年
日本国実用新案登録公報	1996-2006年
日本国登録実用新案公報	1994-2006年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2004-529154 A (トレンド・ファーマシューティカルズ・リミテッド) 2004.09.24, 全文 & WO 2002/085897 A1 & CA 2439593 A1 & EP 1373263 A1 & EP 1373263 B1 & CN 1498217 A & US 2003/045554 A1	1-15, 17
A	US 2003/0114491 A1 (Korea Institute of Science and Technology) 2003.06.19, 全文 & US 6759419 B2 & KR 2003034822 A	1-15, 17

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 12. 2006

国際調査報告の発送日

19. 12. 2006

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

今村 玲英子

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4 P

8517

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2) (a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 1 6 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 1 6 は治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって P C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2004/033432 A1 (SSP Co., Ltd) 2004.04.22, 全文 & AU 2003271117 A1 & JP 2004-542837 A	1-15, 17
A	JP 59-73575 A (塩野義製薬株式会社) 1984.04.25, 全文 & US 4576956 A & GB 2128188 A & EP 105548 A1 & AU 1990483 A & CA 1206154 A	1-15, 17